

Synthese neuer bioaktiver Heterocyclen aus Arylpropinsäurederivaten

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Universität Hamburg
Department Chemie

vorgelegt von

Olga Petina

aus Murmansk

Hamburg 2011

Gutachter: Prof. Dr. Detlef Geffken
Prof. Dr. Claudia S. Leopold

Tag der Disputation: 19.08.2011

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 2006 bis Oktober 2008 am Lehrstuhl für organische Chemie der Sankt-Petersburger staatlichen chemisch-pharmazeutischen Akademie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Igor P. Yakovlev und von Oktober 2008 bis Juni 2011 am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Detlef Geffken, dem ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die Annahme und die Weiterentwicklung des Themas sowie die vorbildliche Betreuung und seine großzügige Unterstützung herzlich danke.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Claudia S. Leopold für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Ferner gilt mein Dank

- Herrn Dr. Erhard Haupt für die Möglichkeit, in der letzten eineinhalb Jahren auch einen Einblick in andere Bereiche der Chemie zu erhalten, für die freundliche Zusammenarbeit in dieser Zeit und für die Vermittlung von Kenntnissen zur NMR-Spektroskopie,
- Herrn Prof. Dr. Jürgen Kopf und Frau Isabelle Nevoigt für ihre große Hilfsbereitschaft und die Anfertigung der zahlreichen Röntgenstrukturanalysen,
- Herrn Dr. Ulrich Riederer für die wertvolle Hilfe bei computertechnischen Fragen,
- Frau A. Kloodt und ihren Kollegen aus der Chemikalienausgabe für die immer freundliche und schnelle Hilfe,
- meinen Kollegen Dr. Mehdi Khankischpur, Michaela Seeger und Maria Arkhipova (Universität Ulm) für ihre Unterstützung beim Korrekturlesen,
- meinem Freund Mark Herzberg für Geduld und Aufmunterung während der Anfertigung dieser Dissertation,
- meinen Eltern und meiner Schwester, die trotz tausender Kilometer Entfernung immer für mich da waren.

Abschließend bedanke ich mich bei allen Kollegen des Instituts für Pharmazie der Universität Hamburg und des Lehrstuhls für organische Chemie der Sankt-Petersburger staatlichen chemisch-pharmazeutischen Akademie, die zum Gelingen dieser Arbeit und zu einer angenehmen Arbeitsatmosphäre beigetragen haben.

*У них глаза с моими ресницами,
Их дыхание руки мои греет.
Жизнь моя застыла любимыми лицами,
И вместе с ними день ото дня дряхлеет.
Я говорю принадлежащими им словами,
У них внутри мое сердце бьется.
Если меня вдруг бьют ногами,
У близких в горло кровь льется.*

*Радость общую стараюсь умножить надвое,
Печаль неоткрытую в себе глубже прячу,
Если случись с ними что неладное,
Слезами золотыми плачу.
Мы друг друга простили заранее,
Если кто-то что-то не так скажет,
Для меня уже наказание,
Когда разговоры обида вяжет.*

*В моих жилах их сила
Наотмашь бьет тяжелыми кулаками.
Если все же злоба чужая меня с ног свалила,
Они управятся с дураками.
Никто никому ничем не обязан,
Просто каждый друг другу нужен очень,
Просто каждый кроткой любовью связан,
Но это все так, между прочим.....*

*Dolphin «Мы»**

* Übersetzung des Liedes im Anhang.

Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ar	Aryl
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
Cy	Cyclohexyl
COSY	correlation spectroscopy
δ	Chemische Verschiebung
d	Dublett
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO- d_6	Dimethylsulfoxid, deuteriert
DMF	Dimethylformamid
EI	Elektronenstoßionisation
et al	et alii [Lateinisch: und die anderen]
gef.	gefunden
ggf.	gegebenenfalls
Het	Heterocyclus
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
Hz	Hertz
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
J	Kopplungskonstante
Lit.	Literatur
m	Multiplett
M	molar
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear overhauser enhancement spectroscopy
o.g.	obengenannt

p	primär
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett
quart	quartär
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
Sdp.	Siedepunkt
sek	sekundär
Smp.	Schmelzpunkt
stdg.	ständig
s.u.	siehe unten
Syn.	Synonym
t	Triplett
T	Transmission
Tab.	Tabelle
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
usw.	und so weiter
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Umsetzungen der Arylpropinamide mit Malonylchloriden.....	11
2.1	Literaturübersicht.....	11
2.2	Darstellung von Arylpropinamiden (3)	16
2.3	Umsetzung von Arylpropinamiden mit Malonylchlorid	19
2.3.1	<i>Synthese von 6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-N-(3-arylprop-2-inoyl)-2H-pyran-3-carboxamiden (9).....</i>	<i>19</i>
2.3.2	<i>Eigenschaften der hergestellten 6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-N-(3-arylprop-2-inoyl)-2H-pyran-3-carboxamide (9).....</i>	<i>19</i>
2.4	Umsetzung von Arylpropinamiden mit monosubstituierten Malonylchloriden ...	22
2.4.1	<i>Synthese von 5-substituierten 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-onen (12).....</i>	<i>22</i>
2.4.2	<i>Eigenschaften der hergestellten 4-Hydroxy-5-methyl-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-one (12).....</i>	<i>23</i>
2.4.3	<i>Hydrolyse der 5-substituierten 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-one (12).....</i>	<i>26</i>
2.4.4	<i>Synthese von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (15)</i>	<i>29</i>
2.4.5	<i>Eigenschaften der hergestellten (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (15).....</i>	<i>30</i>
2.4.6	<i>Überlegungen zur Bildungsweise der Verbindungen von Typ 15.....</i>	<i>34</i>
2.4.7	<i>Synthese von 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2H,8H-1,4-dioxa-9b-azaphenalen-2,8-dion (18).....</i>	<i>40</i>
2.4.8	<i>Eigenschaften von 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2H,8H-1,4-dioxa-9b-azaphenalen-2,8-dion (18).....</i>	<i>41</i>

2.4.9	Überlegungen zur Bildungsweise der Verbindung 18	46
2.4.10	Methylierung von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (15) mit Diazomethan.....	49
2.4.11	Eigenschaften von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuremethylestern (17).....	50
2.5	Umsetzung von Arylpropinamiden mit disubstituierten Malonylchloriden	56
2.5.1	Synthese von 3-{{(2Z)-3-Chlor-3-arylprop-2-enoyl}amino}-2,2-dialkyl-3-oxopropansäuren (20) und deren Derivaten.....	56
2.5.2	Eigenschaften der hergestellten 3-{{(2Z)-3-Chlor-3-arylprop-2-enoyl}amino}-2,2-dialkyl-3-oxopropansäuren (20) und deren Derivate.....	57
3	Umsetzungen der Arylpropinhydrazide mit Malonylchloriden	61
3.1	Darstellung von Arylpropinhydraziden (22).....	61
3.2	Umsetzung von Arylpropinhydraziden mit mono- und unsubstituierten Malonylchloriden	64
3.2.1	Synthese von Pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-onen (24).....	64
3.2.2	Eigenschaften der hergestellten Pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-one (24)...	65
3.2.3	Methylierung und Acylierung von Pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-onen (24)	74
3.3	Umsetzung von Phenylpropinhydrazid mit Dimethylmalonylchlorid.....	77
3.3.1	Synthese von 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion (29).....	77
3.3.2	Eigenschaften von 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion (29).....	77
3.3.3	Ringschluss von 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion (29) zu 3,3-Dimethyl-2,7-dioxo-5-phenyl-3,7-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-8-ium-1-id (30)	81
4	Anmerkung zur biologischen Aktivität der beschriebenen Substanzen.....	85

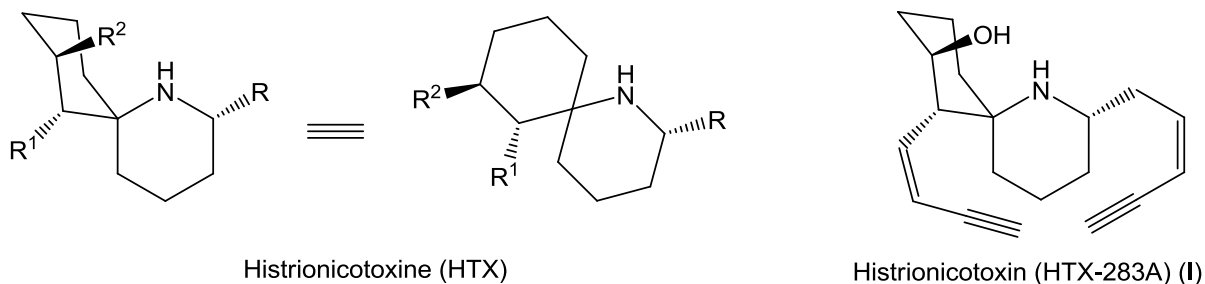
5 Zusammenfassung	86
6 Summary	90
7 Experimentalteil	94
7.1 Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden	94
7.2 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 2	97
7.2.1 Darstellung der Arylpropinamide 3a-e (Abschnitt 2.2).....	97
7.2.2 Darstellung der 6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-N-(3-arylprop-2-inoyl)-2H-pyran-3-carboxamide 9a-d (Abschnitt 2.3)	99
7.2.3 Darstellung der Malonylchloride 10a-h bzw. (Chlorcarbonyl)ethylketen 11a,b	103
7.2.4 Darstellung der 5-substituierten 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-one 12a-g (Abschnitt 2.4.1)	104
7.2.5 Darstellung der Verbindungen 13a-g und 14 (Abschnitt 2.4.3)	108
7.2.6 Darstellung der (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren 15a-i (Abschnitt 2.4.4)	112
7.2.7 Darstellung des 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2H,8H-1,4-dioxa-9b-azaphenalen-2,8-dions 18 (Abschnitt 2.4.7).....	123
7.2.8 Darstellung der (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuremethylestern 17a-e (Abschnitt 2.4.6, 2.4.9 und 2.4.10).....	124
7.2.9 Darstellung der 3-[(2Z)-3-Chlor-3-arylprop-2-enoyl]amino}-2,2-dialkyl-3-oxopropansäuren 20a,b (Abschnitt 2.5)	130
7.2.10 Darstellung der (2Z)-3-Chloro-N-(2-alkylalkanoyl)-3-arylprop-2-enamide 21a-c (Abschnitt 2.5)	131
7.3 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 2	134
7.3.1 Darstellung der Arylpropinhydrazide 22a,b (Abschnitt 3.1.).....	134
7.3.2 Darstellung der Pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-one 24a-h (Abschnitt 3.2.1).....	134

7.3.3	Darstellung der N- und O-methylierten 2-Hydroxy-3-methyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on 25 und 26 (Abschnitt 3.2.3).....	141
7.3.4	Darstellung der 2-Acetoxy-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-one 27a,b (Abschnitt 3.2.3)	142
7.3.5	Darstellung des 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dions 29 (Abschnitt 3.3.1).....	144
7.3.6	Darstellung des 3,3-Dimethyl-2,7-dioxo-5-phenyl-3,7-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-8-ium-1-id 30 (Abschnitt 3.3.3).....	145
8	Literaturverzeichnis.....	147
9	Anhang	155
9.1	Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge.....	155
9.2	Publikationsliste.....	157
9.3	Posterpräsentationen	158
9.4	Vorträge.....	159

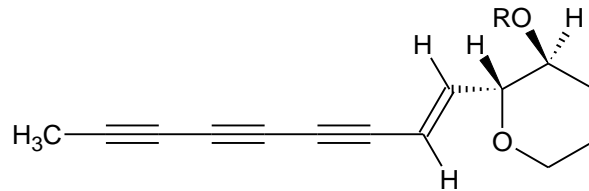
1 Einleitung

Die Alkinfunktionalität genießt als Pharmakophor bzw. Toxophor Bedeutung in der modernen Wirkstoffforschung. In ihren elektronischen Eigenschaften ähnelt die planar angeordnete Dreifachbindung einem aromatischen Ring und kann demzufolge als (bio)isosteres Strukturelement ggf. zur Wirkstoffoptimierung beitragen (s.u.)^[1].

In einer Vielzahl von Pflanzen finden sich (Poly)Acetylene mit biologischer Wirkung^[2]. Hochinteressant - auch im Hinblick auf die Wirkstoffentwicklung - sind die hochtoxischen Alkaloide *Histrionicotoxine* (HTX) und zwar HTX-283A (I) mit Alkinyl(Allenyl)struktur, die in der Haut des westkolumbianischen Frosches *Dendrobates histrionicus*^[3] vorkommen. Für die einheimischen Indianer genießen sie Bedeutung als Pfeilgifte, dem Frosch selbst dienen sie zur Verteidigung gegen natürliche Feinde^[4]. Auf der Grundlage der *Histrionicotoxine* wurden zahlreiche selektive nichtkompetitive Hemmstoffe der neuromuskulären, ganglionären und zentralen, neuronalen nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren entwickelt, die zwar keine Relevanz als Arzneistoffe aufweisen, für die experimentelle Pharmakologie jedoch große Bedeutung besitzen^[5-10].



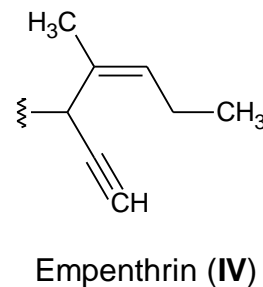
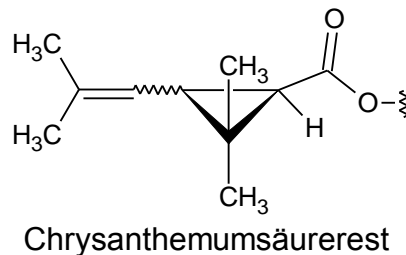
Aus den Blättern und Blüten bestimmter Pflanzen (*Ichthyothere*, *Chrysantheme* und andere einzelne Arten der Familie der *Asteraceae*)^[11-15] wurden (-)-*Ichthyothereol* (II) und dessen *Acetat* (III) isoliert. Der Name *Ichthyothere* bedeutet wörtlich übersetzt Fischgift. Die Blätter von *I. terminalis* wurden von den Eingeborenen der unteren Amazonasbecken zum Fischfang verwendet^[11, 16]. Der Rohextrakt der Blätter ist aber nicht nur für Fische extrem giftig, sondern auch für Säugetiere^[11]. Interessanterweise wohnt dem *Ichthyothereolacetat* auch eine moderate antimykotische Aktivität gegen *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* und *Aspergillus niger* inne^[17].



Ichthyothereol: R = H (II)

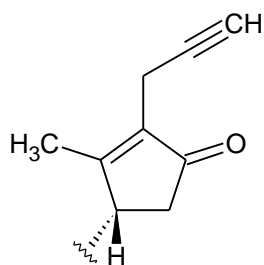
Ichthyothereolacetat: R = Ac (III)

Zur vierten Generation der insektiziden Pyrethroide¹ gehören *Pyrethrine*, die eine Alkylgruppe als Toxophor enthalten, wie beispielsweise *Empenthrin* (IV), *Prallethrin* (V) und *Imiprothrin* (VI)^[20]. *Empenthrin* ist aufgrund seiner hohen Volatilität geeignet zur Abwehr von Fluginsekten. So werden z. B. Schränke zum Schutz gegen Schadinsekten damit behandelt. *Prallethrin* wird gegen Stechmücken, Stubenfliegen und Schaben im Haushalt eingesetzt und in einigen Ländern auch in der Veterinärmedizin verwendet. Eine weitere wichtige Verbindung mit einer Kohlenstoff-Dreifachbindung ist *Imiprothrin*, welches die größte „knock down“-Wirkung² zeigt. *Imiprothrin* zeigt eine geringe akute Toxizität für den Menschen, bei Insekten wirkt es aber als Nervengift.

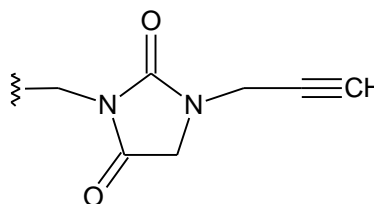


¹ Pyrethroide sind synthetische Analoga des natürlichen Insektizids *Pyrethrum*, das aus der Dalmatinischen Insektenblume (*Tanacetum cinerariifolium*, Syn.: *Chrysanthemum cinerariifolium*, *Pyrethrum cinerariifolium*) gewonnen wurde. Die insektizide Wirkung dieser Verbindung ist seit Jahrhunderten bekannt. Als Pflanzenschutzmittel lässt sich *Pyrethrum* wegen seiner großen Photolabilität nicht verwenden. Systematische Molekülveränderungen führten zu Pyrethroiden mit guter Photostabilität, die einen großen Anwendungsbereich vor allem in der Landwirtschaft, in der Tierhaltung und im Haushalt gefunden haben^[18, 19].

² Die Wirkung auf Insekten tritt innerhalb weniger Minuten ein.

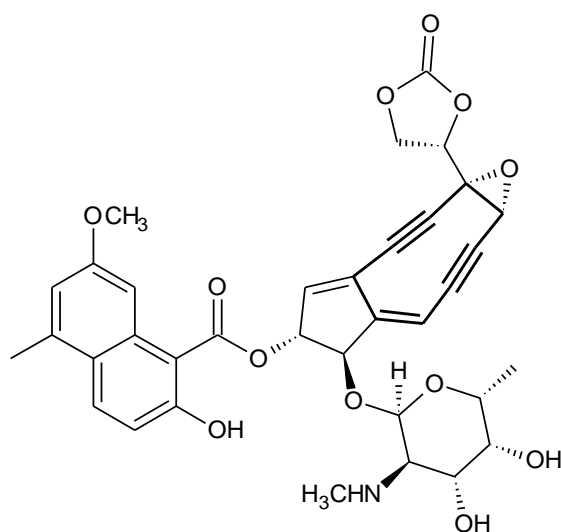


Prallethrin (V)

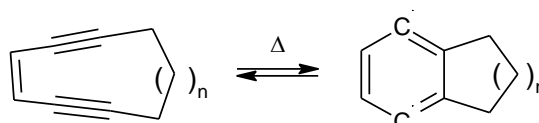


Imiprothrin (VI)

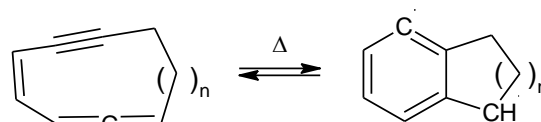
Eine große Gruppe natürlich vorkommender Alkine bilden die sog. Endiin-Antibiotika^[21-23], die aufgrund ihrer konjugierten Mehrfachbindungen eine Bergman-^[24] oder Mayer-Cyclisierung^[25] eingehen können, worauf auch die DNA-schädigende Wirkung beruht. Das von *Streptomyces carcinostaticus* sezernierte *Zinostatin* (VII) (auch: *Neocarzinostatin*)^[26] wird in Japan als Tumortheraeuticum bei Leberkrebs klinisch genutzt. Andere Mitglieder der Gruppe dieser Endiin-Antibiotika, von denen sich einige in der klinischen Prüfung befinden, sind *Chromoproteine*, *Dynemicin*, *Calicheamicin*, *Esperamicin*, *Actinoxanthin*, *Kedarcidin* und *Maduropeptin*^[27].



Zinostatin



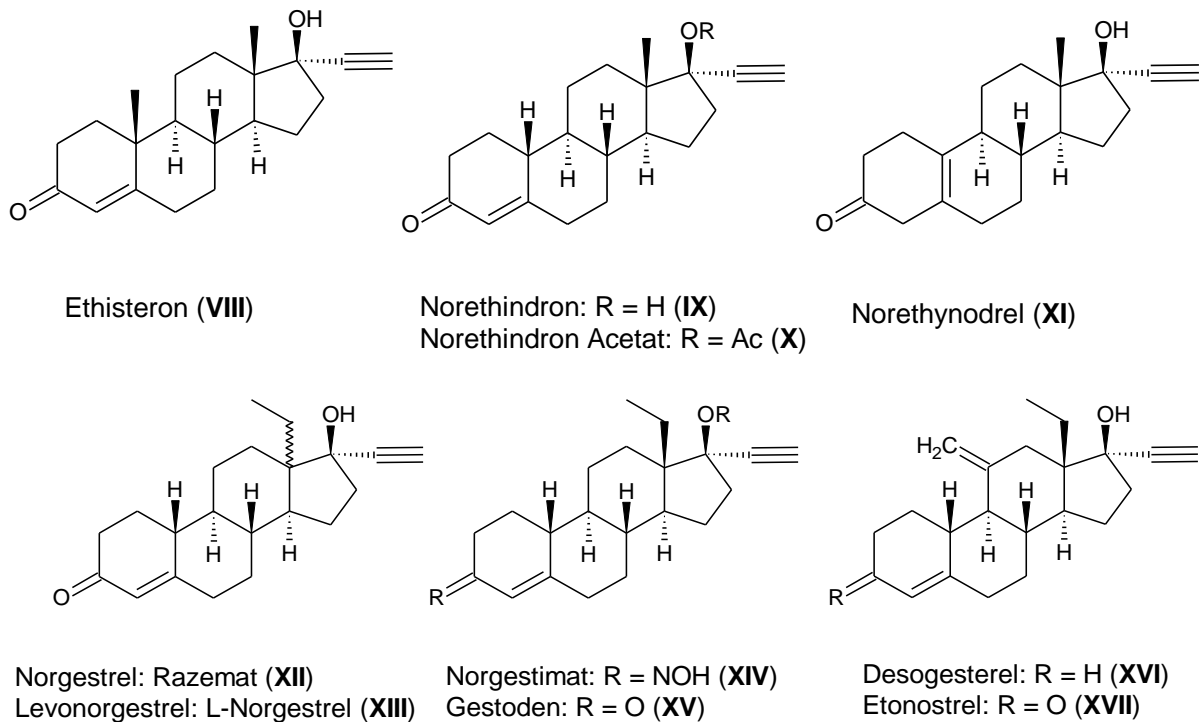
Bergman Cyclisierung



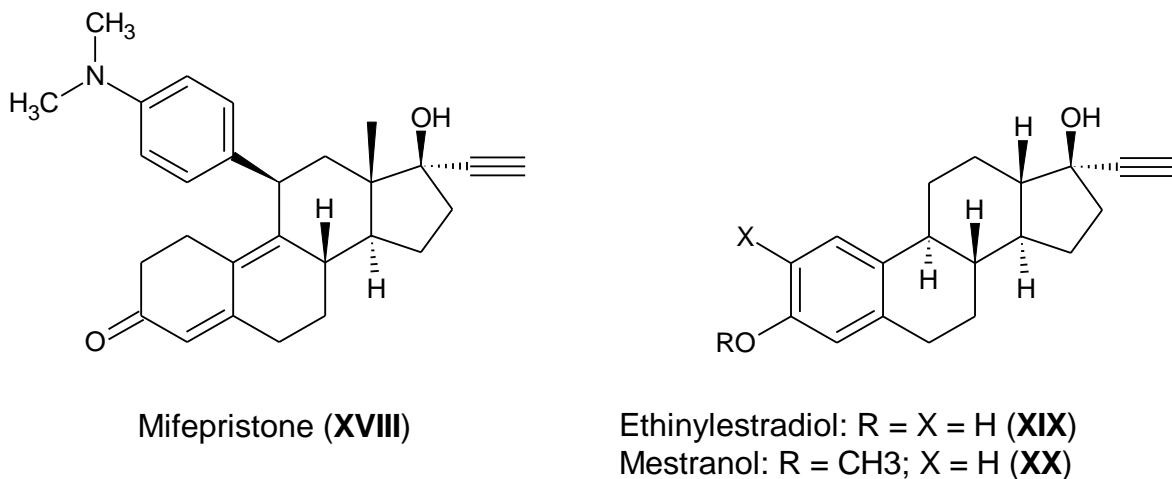
Mayer Cyclisierung

Das Alkin-Pharmakophor findet sich auch in (semi)synthetischen Arzneistoffen, wie z.B. in Progestinen und Estrogenen^[28]: *Ethisteron* (VIII), ein 17 α -Ethinyl Derivat von Testosteron, eines der ersten synthetischen Progestine (1937)^[29, 30], findet Verwendung bei Menstruationsbeschwerden; weitere steroidale Ethinylabkömmlinge, die v.a. als Kontrazeptiva Verwendung finden, sind in Abb. 1-1 zusammengefasst^[31, 32] wobei die Ethinyl-Gruppe in Ringposition 17 α zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit beiträgt^[33].

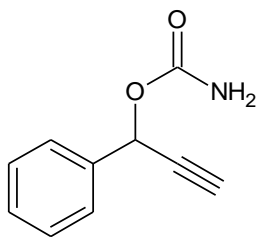
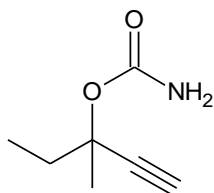
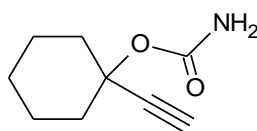
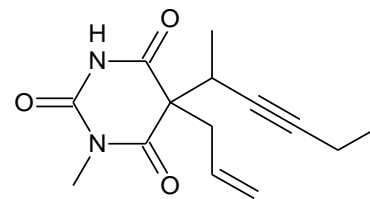
Abb. 1-1: 17 α -Ethinyl Steroide



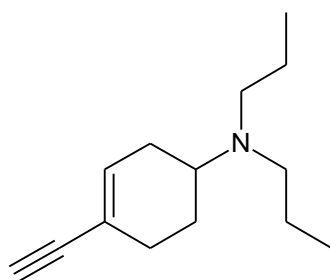
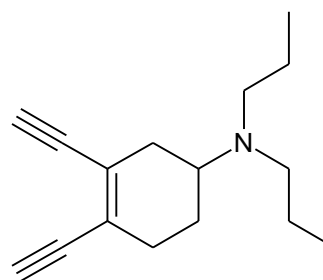
Der Progesteron-Rezeptor-Antagonist *Mifepriston* (XVIII) besitzt als Pharmakophor ebenfalls eine Ethinylgruppe^[34], welche auch die Estrogene *Mestranol* (XX) und *Ethinylestradiol* (XIX)^[30] kennzeichnet, die im Vergleich mit Estradiol eine verbesserte Pharmakokinetik aufweisen.



Seit längerer Zeit sind Derivate von Alkinolen (meistens als Carbamidsäureester) mit hypnotischer Wirkung bekannt (z. B. *Merparfynol* (XXII), *Ethinamate* (XXIII) usw.)^[35]. *Methohexital* (XXIV)^[36], welches als ein Kurzzeitanaestheticum in der Stomatologie verwendet wird^[37], besitzt als Pharmakophor ebenfalls eine Alkinolfunktion^[38].

Carfimate (**XXI**)Meparfynol
carbamate (**XXII**)Ethinamate (**XXIII**)Methohexital (**XXIV**)

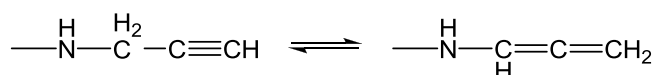
Für Enine und Endiine vom Typ **XXV/XXVI** wurde eine hohe Affinität zu Dopamin-D₂ bzw. D₃-Rezeptoren gefunden^[39-41].

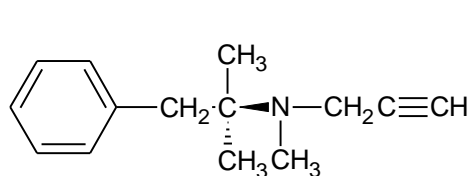
**XXV****XXVI**

Eine zur Tautomerie befähigte Propargylamingruppe (Propargyl Allen)¹ weisen die Monoaminoxidase-Inhibitoren *Selegilin* (**XXVII**)^[42] und *Rasagilin* (**XXVIII**)^{auf^{43, 44}}, die als Arzneistoffe zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, als Antidepressiva oder bei Altersdemenz Verwendung finden.

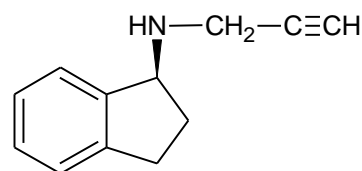
Eine Neuentwicklung auf dem Gebiet der MAO-Inhibitoren stellt das *Ladostigil* (**XXIX**) dar, das auch zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer- und Lewy-Körperchen-Krankheit geeignet erscheint^[45]. Es ist erwähnenswert, dass die pharmakophore Alkingruppe in **XXVII** und **XXVIII** eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem Rezeptor eingehen können^[46].

1

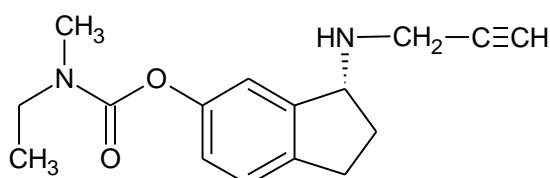




(R)-(-)Selegilin (XXVII)

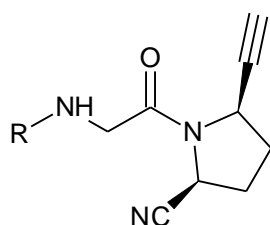
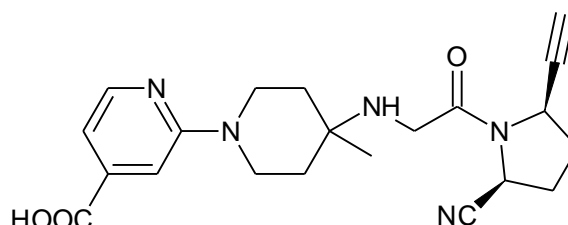


(R)-(+)-Rasagilin (XXVIII)

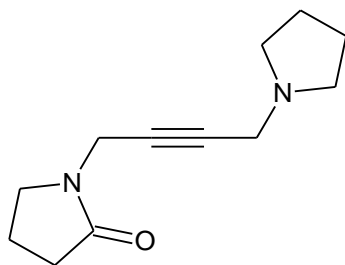


Ladostigil (XXIX)

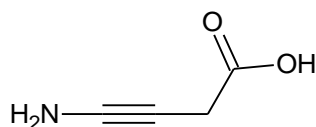
Bei der Suche nach potentiellen Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) mit 2-Cyanopyrrolidingerüst wurde gefunden, dass 5-Alkynyl-2-cyanopyrrolidine vom Typ **XXX** hochselektiv mit den Enzymen DPP8 und DPP9 wechselwirken. Für *ABT-279* (**XXXa**) wurde eine gute Pharmakokinetik neben einem ausgezeichneten präklinischen Sicherheitsprofil ermittelt, weshalb dieser Wirkstoff als aussichtsreicher Arzneistoffkandidat für die Behandlung des Diabetes Typ 2 angesehen wird^[47].

**XXX**ABT-279 (**XXX a**)

Das lineare und unflexible Alkinstrukturelement findet man auch in dem Cholinergicum *Oxotremorin* (**XXXI**)^[48, 49], sowie in der 4-Aminotetrolsäure (**XXXII**), einem Analogon von γ -Aminobuttersäure (GABA) mit inhibitorischer Wirkung auf die GABA-Transaminase^[50].

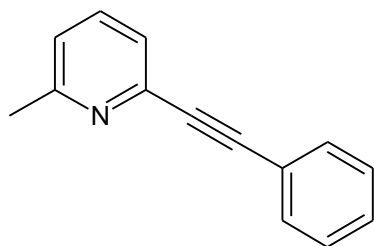


Oxotremorine (XXXI)

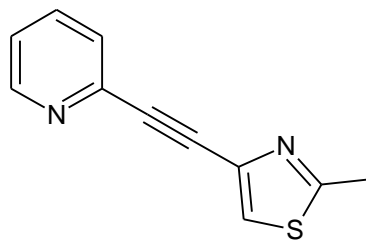


4-Aminotetrolsäure (XXXII)

Die Bisarylalkine **XXXIII/XXXIV** (*MPEP/MTEP*) erwiesen sich als potente Antagonisten des metabotropen Glutamatrezeptors (mGluR5)^[51-53] und dienen als Leitstrukturen für neue Arzneistoffe zur Behandlung der Drogenabhängigkeit^[54-61]. SAR-Untersuchungen¹ ergaben, dass die planare Alkin-Struktur eine optimale Bindungsaffinität zum mGluR5 Rezeptor aufweist^[62, 63].

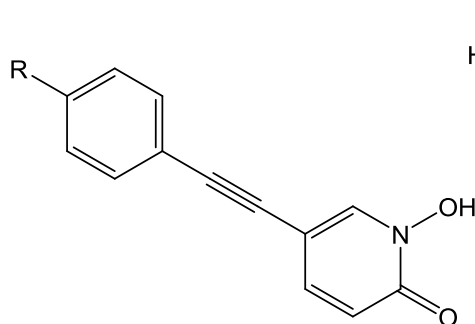


MPEP (XXXIII)

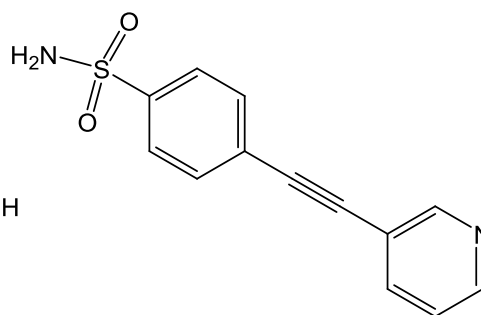


MTEP (XXXIV)

Eine ausgezeichnete 5-Lipoxygenase-Hemmung wurde für 1-(Aryl)-2-(pyridyl)alkine **XXXV** gefunden^[64, 65], und das 2-Pyridyl-arylacetylen **XXXVI** erwies sich als vielversprechender COX-2-Inhibitor^[64, 66].



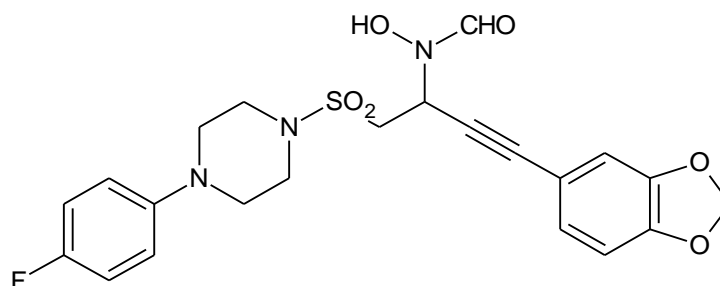
XXXV



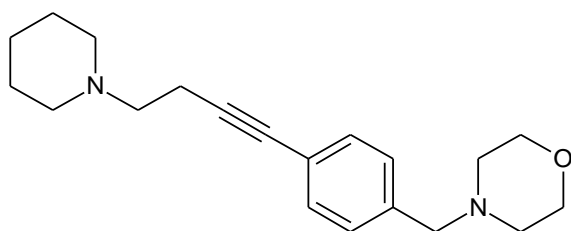
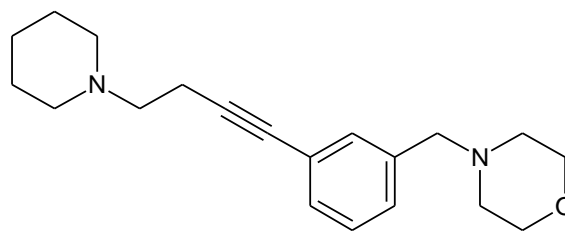
XXXVI

¹ SAR (Structure-activity relationship) - Struktur-Wirkungs-Beziehung, ist die Beziehung zwischen der chemischen oder dreidimensionalen Struktur eines Moleküls und seiner biologischen Aktivität.

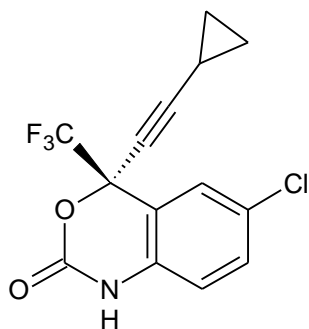
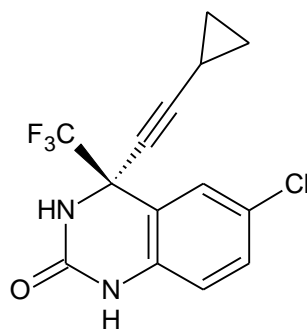
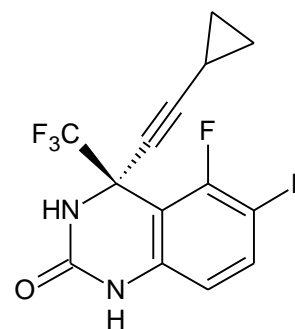
Als hochwirksamer Matrix-Metalloprotease-Hemmstoff wurde Verbindung **XXXVII** identifiziert, die neben einer Formohydroxamsäure-Funktionalität auch eine Arylacetylengruppe aufweist^[67].

**XXXVII**

Vielversprechende Histamin H₃-Antagonisten stellen die basisch substituierten Phenylacetylene **XXXVIII/XXXIX** dar, welche als Leitstrukturen u.a. für die Entwicklung von Arzneistoffen zur Behandlung des ADHD-Syndroms dienen^[68].

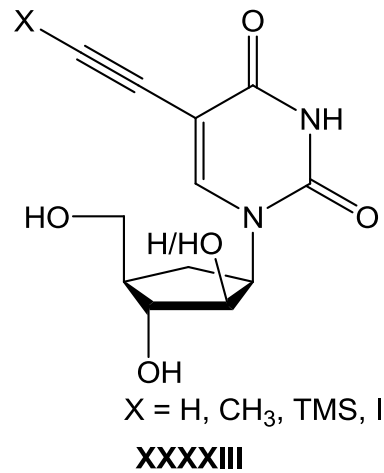
**XXXVIII****XXXIX**

Das bei DuPont de Nemours, USA, entwickelte *Efavirenz* (**XXXX**) ist ein nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) und wird zur Behandlung von HIV-I-infizierten Patienten im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie eingesetzt^[69-73]. Weiterentwicklungen sind *DPC 961* (**XXXXI**)^[74] und *DPC 963* (**XXXXII**)^[75], welche sich gegenwärtig in der klinischen Prüfung befinden.

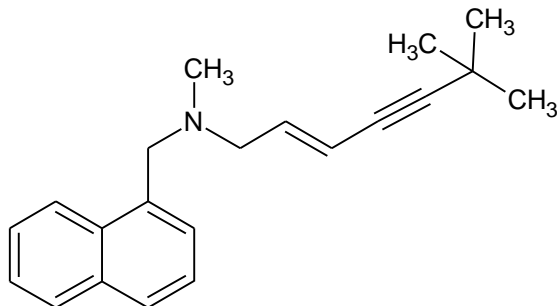
Efavirenz (**XXXX**)DPC 961 (**XXXXI**)DPC 963 (**XXXXII**)

¹ ADHD - Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder)

Andere antivirale Verbindungen, die eine Dreifachbindung enthalten, sind Arabinouridin- und 2'-Desoxyuridinderivate (**XXXXIII**). Sie zeigen eine sehr hohe Aktivität gegen Herpes-simplex-Viren und Varizella-Zoster-Viren^[76, 77].



Das topisch wirksame Antimykotikum *Terbinafin* (**XXXXIV**) besitzt als Pharmakophor ein *En-In*-Strukturelement^[78, 79], das nach SAR-Untersuchungen den besten Abstand zwischen der lipophilen Domäne und der polaren Gruppe bietet^[80].



Terbinafin (**XXXXIV**)

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stand die Synthese neuartiger 5- und 6-gliedriger Heterocyclen mit einer Dreifachbindung in der Seitenkette, die durch die Reaktion von Arylpropinamiden und Arylpropinhydraziden mit Malonylchloriden erschlossen werden sollten. Aufgrund der einleitend erwähnten Bedeutung der Alkinfunktionalität in der Wirkstoffforschung erschien die Synthese der avisierten Verbindungen nicht nur aus chemischer Sicht sondern auch aus pharmazeutisch-biologischer Sicht äußerst interessant. Darüber hinaus sollte das Reaktionsverhalten der aktivierten Dreifachbindung im Rahmen der geplanten Synthesen näher untersucht werden.

2 Umsetzungen der Arylpropinamide mit Malonylchloriden

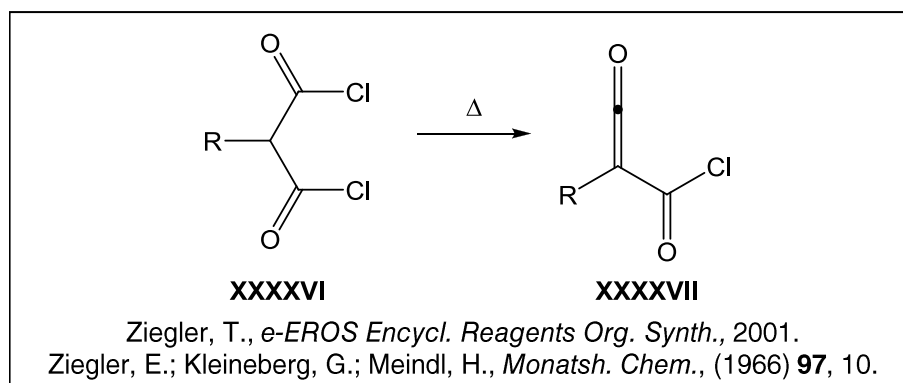
2.1 Literaturübersicht

Malonylierungsreaktionen von primären aromatischen Amiden sind seit langem Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. So wurden beispielsweise 1,3-Oxazin-6-one (**XXXXV**) im Jahre 1964 durch die Reaktion von monosubstituierten Malonsäuren mit aromatischen Amiden in Gegenwart von PCl_3 , POCl_3 , SOCl_2 oder Acetanhydrid erhalten (Schema 2-1)^[81]. Analoge 2,5-disubstituierte 4-Hydroxy-1,3-oxazin-6-one (**XXXXV**) erhielten *Yakovlev* und Mitarbeiter in sehr guter Ausbeute durch Umsetzung *N*-unsubstituierter aromatischer^[82, 83] und ungesättigter Amide^[84, 85], Carbamate bzw. Thiocarbamate^[86, 87] mit Malonylchloriden in aprotischen Lösemitteln (Schema 2-1).

Schema 2-1: Darstellung von 2,5-disubstituierten 4-Hydroxy-1,3-oxazin-6-onen (**XXXXV**) aus Carboxamiden

Untersuchungen von *Ziegler* und anderen Arbeitsgruppen zeigten, dass monosubstituierte Malonyldichloride (**XXXXVI**) beim Erhitzen HCl entbinden und in (Chlorcarbonyl)ethylketene (**XXXXVII**) übergehen können (Schema 2-2)^[88, 89].

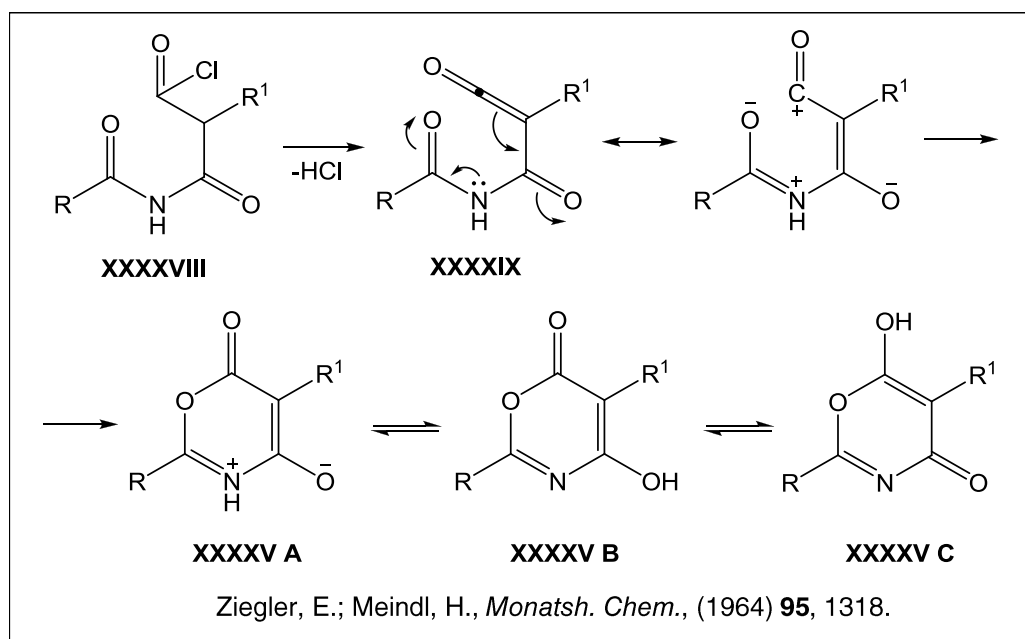
Schema 2-2: Bildung von (Chlorcarbonyl)ethylketenen (**XXXXVII**) aus Malonylchloriden



Unter Zugrundelegung dieses Befundes wurde den Malonylierungen von Amiden der in Schema 2-3 aufgeführte Reaktionsmechanismus zugeordnet^[81], wonach zunächst **XXXXVIII** durch Abspaltung von HCl das Intermediat **XXXXIX** ausbildet, aus welchem

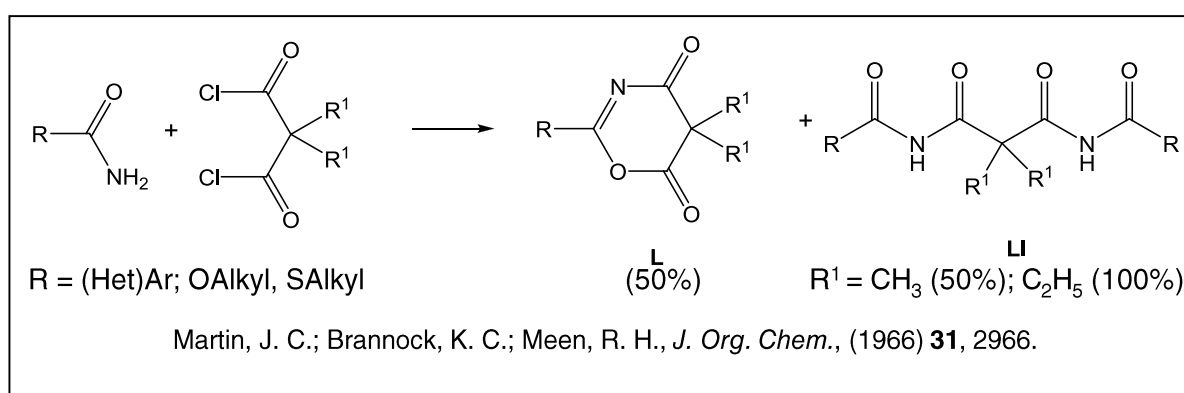
durch intramolekularen Ringschluss das 1,3-Oxazinderivat (**XXXXV**) hervorgeht, dem die tautomeren Formen **A**, **B**, **C** zugeordnet werden können.

Schema 2-3: Möglicher Mechanismus der Bildung von 2,5-disubstituierten 4-Hydroxy-1,3-oxazin-6-onen (**XXXXV**)



Martin et al. konnten aber zeigen^[90], dass dieser Mechanismus nur eingeschränkte Gültigkeit besitzt, da aromatische Carboxamide (Anilide) mit Dimethylmalonylchlorid entsprechende 4*H*-1,3-Oxazin-4,6-dione (**L**) ausbilden (Schema 2-4), weshalb ein intermediäres Ketenderivat nicht zwingend an der Produktbildung beteiligt sein muss.

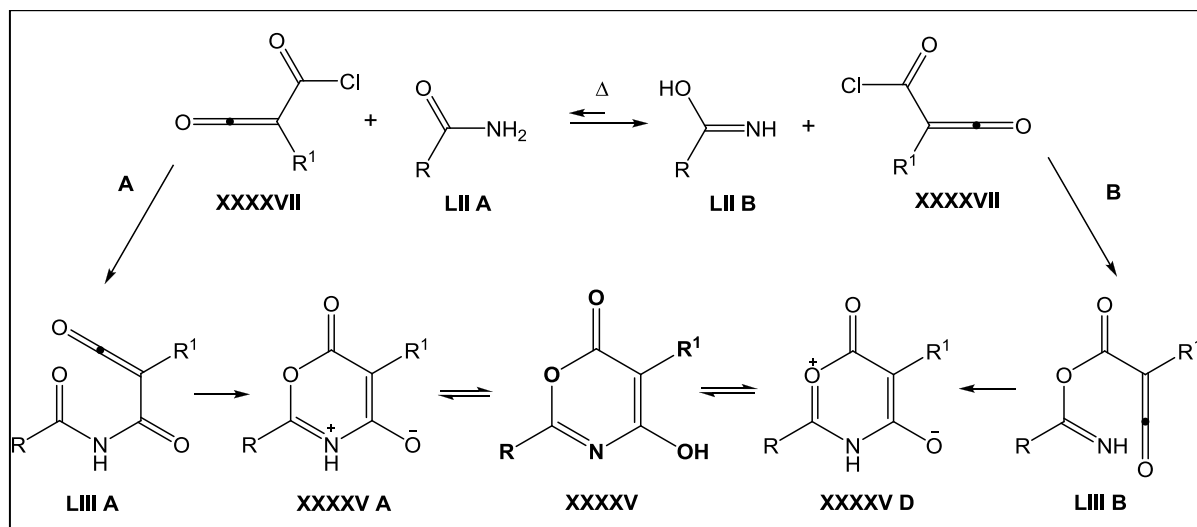
Schema 2-4: Umsetzung von Carboxamiden mit Dialkylmalonylchloriden



Der Mechanismus dieser Reaktion wird in der Literatur kontrovers diskutiert: In einigen Quellen wird zwar im Primärschritt ein Angriff des Malonylchlorids bzw. (Chlorcarbonyl)ethylketens (**XXXXVII**) am O-Atom des Amids (Schema 2-5, Variante **B**)

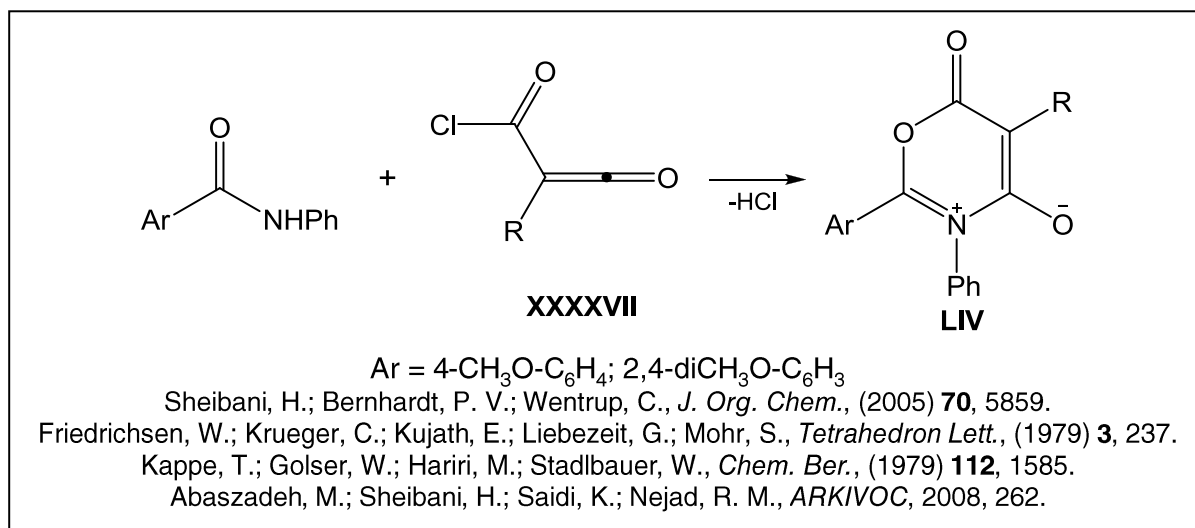
beschrieben^[91], doch ließe sich die Entstehung von 4-Hydroxy-1,3-oxazin-6-onen (**XXXXV**) ebenfalls plausibel über eine direkte *N*-Malonylierung deuten, zumal das Intermediat **LIIIA** isoliert werden konnte. (Schema 2-5, Variante A).

Schema 2-5: Möglicher Mechanismus der Malonylierung von Carboxamiden

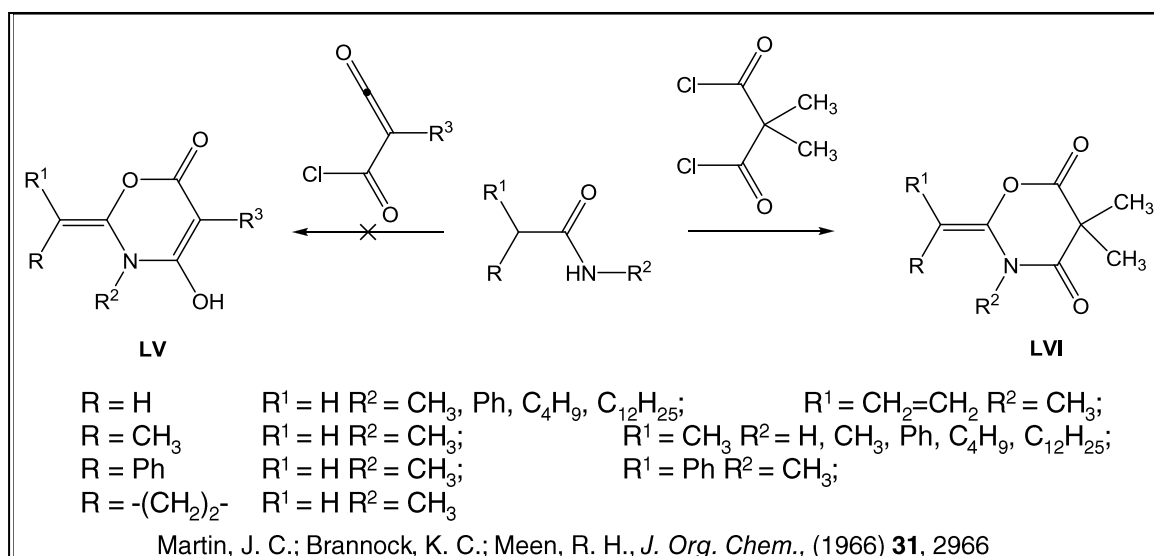


Bei der Umsetzung von sekundären Amiden mit (Chlorcarbonyl)ethylketen (**XXXXVII**) wurden kreuz-konjugierte mesoionische Oxazine **LIV** gewonnen (Schema 2-6)^[92-97].

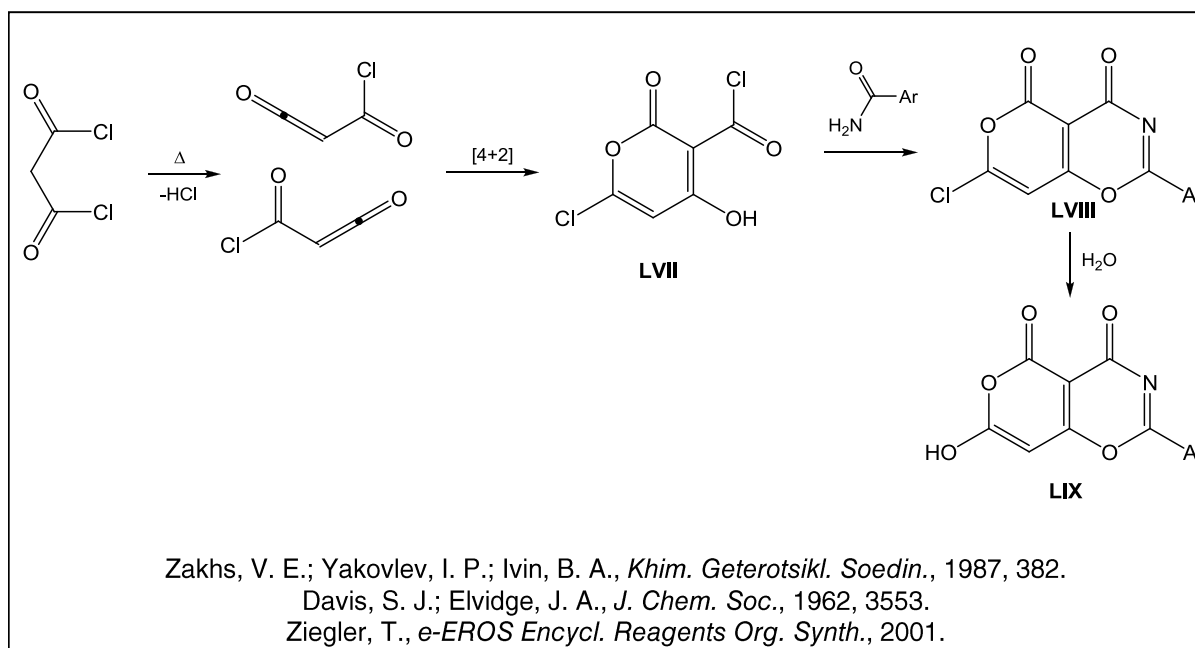
Schema 2-6: Darstellung von mesoionischen 1,3-Oxazinen **LIV**



Primäre und sekundäre aliphatische Amide ergeben mit Dimethylmalonylchlorid instabile 5,5-Dimethyl-2-alkyliden-1,3-oxazin-4,6-dione (**LVI**)^[90]. Die Reaktion monosubstituierter Malonylchloride führt hingegen **nicht** zu Oxazinderivaten vom Typ **LV** (Schema 2-7).

Schema 2-7: Reaktion von Aniliden mit Dimethylmalonylchlorid

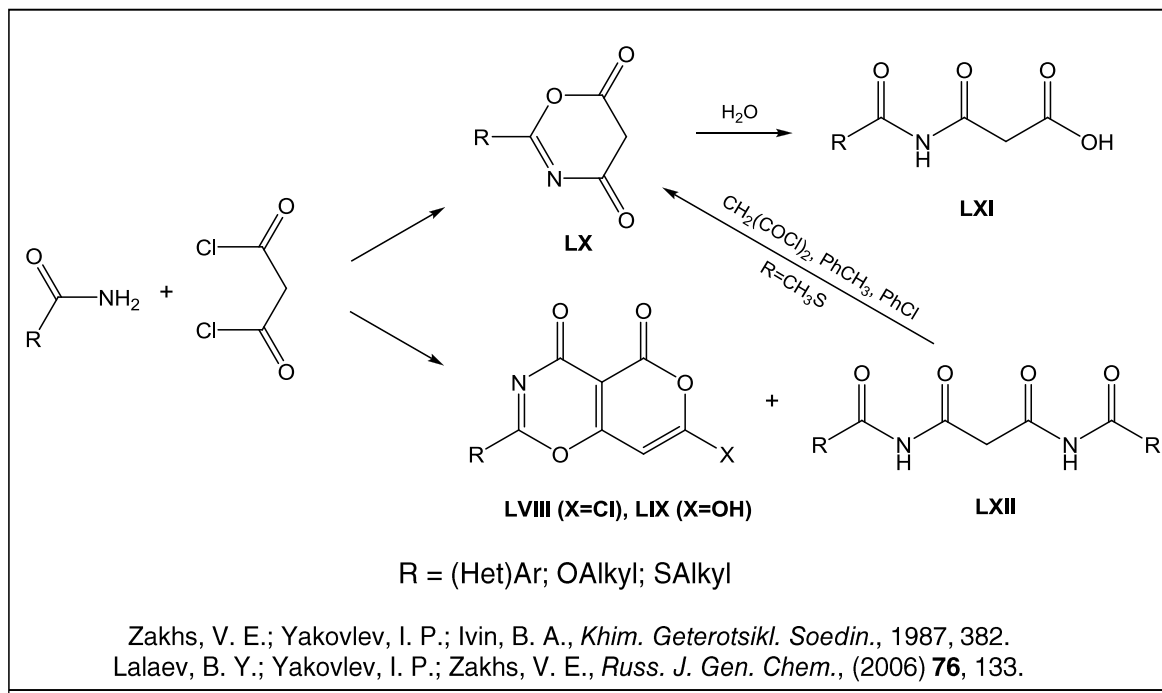
Aromatische Amide reagieren mit unsubstituiertem Malonyldichlorid zum 7-Chlor-4,5-dioxo-2-phenylpyrano[3,4-e]-(1,3)-oxazin (**LVIII**)^{[83],[81]}, das durch Hydrolyse in **LIX** übergeht. Davis und Elviger^[92] interpretierten diesen Reaktionsverlauf gemäß Schema 2-8 über eine primäre „Dimerisierung“ von zwei Molekülen Malonylchlorid zum α -Pyronsäurechlorid (**LVII**)^[98], welches anschließend zum Bicyclus **LVIII** abreagiert.

Schema 2-8: Reaktion aromatischer Carboxamide mit Malonylchlorid

Die Umsetzung primärer aromatischer Amide mit *unsubstituiertem* Malonyldichlorid ergibt Aryl-1,3-oxazindione (**LX**), die leicht durch Hydrolyse in **LXI** übergehen. Als Konkurrenzprodukt ($R = Ar$, Lösemittel: Diethylether, Benzol) oder Hauptprodukt ($R = Ar$,

Lösemittel: Etylacetat; R = OAlkyl, SAlkyl, Lösemittel: Ethanol, Benzen) wird - in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen - das *Bis*-anilid (**LXII**)^[83, 87] gebildet, welches - wie von *Lalaev*^[87] gezeigt werden konnte - durch Umsetzung von Methylthiocarbamat mit Malonylchlorid unter rauen Reaktionsbedingungen zum entsprechenden 1,3-Oxazindion (**LX**) cyclisiert werden kann.

Schema 2-9: Reaktion primärer aromatischer Carboxamide mit Malonylchlorid

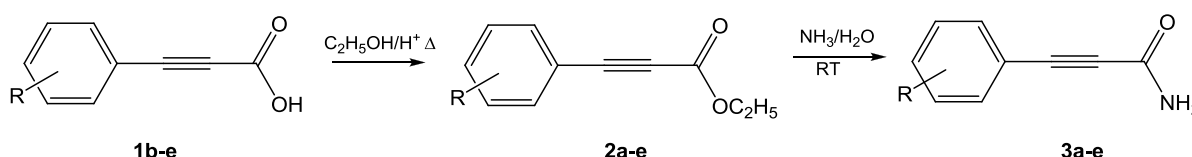


2.2 Darstellung von Arylpropinamiden (3)

Propinsäure bzw. Propinsäureester, Propinsäurechloride und Propinenitrile sind wertvolle und vielseitige Heterocyclenbausteine^[99] und finden v.a. Anwendung bei Diels-Alder-Reaktionen^[100], Michael-Reaktionen^[101] und anderen Cycloadditionsreaktionen^[102, 103]. Erstaunlicherweise finden sich in der Literatur aber nur wenige Einträge zur Chemie von α -Alkynylcarbonsäureamiden, welche wegen ihrer Bifunktionalität ebenfalls attraktive Bausteine darstellen und im Rahmen der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf die Gewinnung neuartiger heterocyclischer Systeme eingehend untersucht werden sollten.

Das Phenylpropinamid **3a** wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[104] durch Ammonolyse von Phenylpropinsäureethylester (**2a**) unter milden Bedingungen in 92 % Ausbeute gewonnen (Schema 2-10)¹. Im Fall von substituierten Phenylpropinamiden **3b-e** wurden zunächst Arylpropinsäureethylester (**2b-e**) aus entsprechenden Arylpropinsäure **1b-e** synthetisiert, deren direkte Umsetzung mit Ammoniak die angestrebten Amide **3b-e** lieferte. Die zeit- und kostenintensive Isolierung der Ester lässt sich so umgehen.

Schema 2-10: Herstellung der Arylpropinamide 3a-e

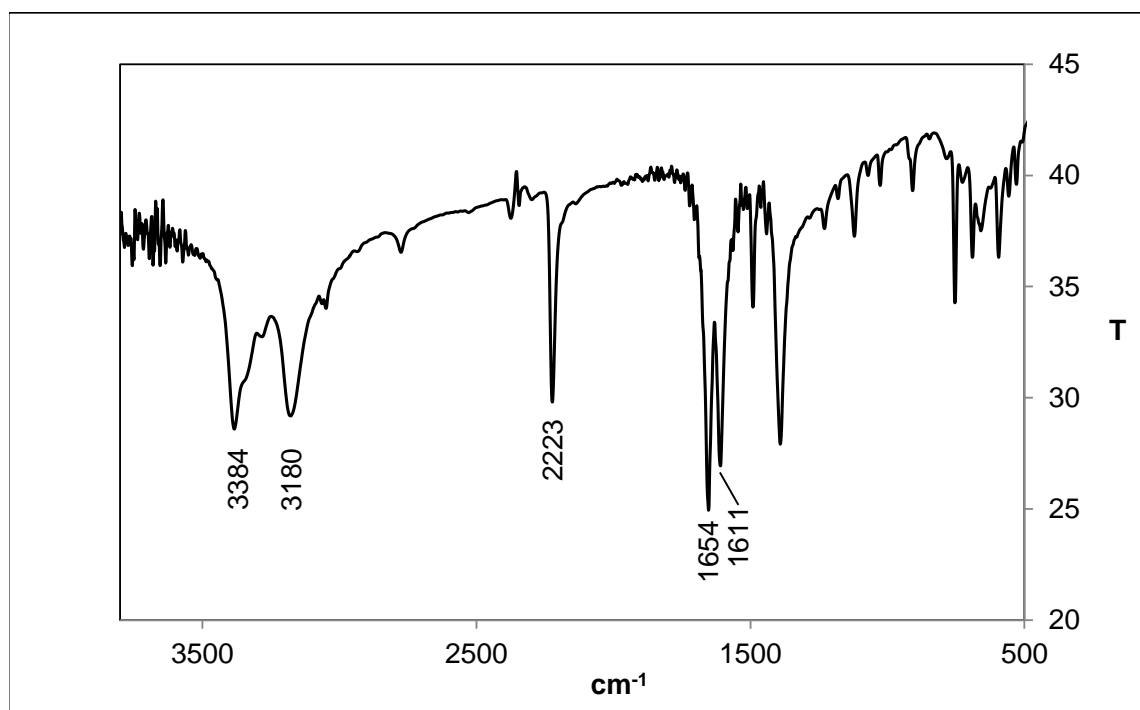


Die IR-Spektren der kristallinen Verbindungen **3a-e** sind durch zwei (NH)-Valenzschwingungen bei $3154\text{--}3180\text{ cm}^{-1}$ und $3383\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$, die (C=C)-Valenzschwingung bei 2220 cm^{-1} und die (C=O)-Valenzschwingung zwischen 1654 und 1662 cm^{-1} gekennzeichnet (s. Abb. 2-1).

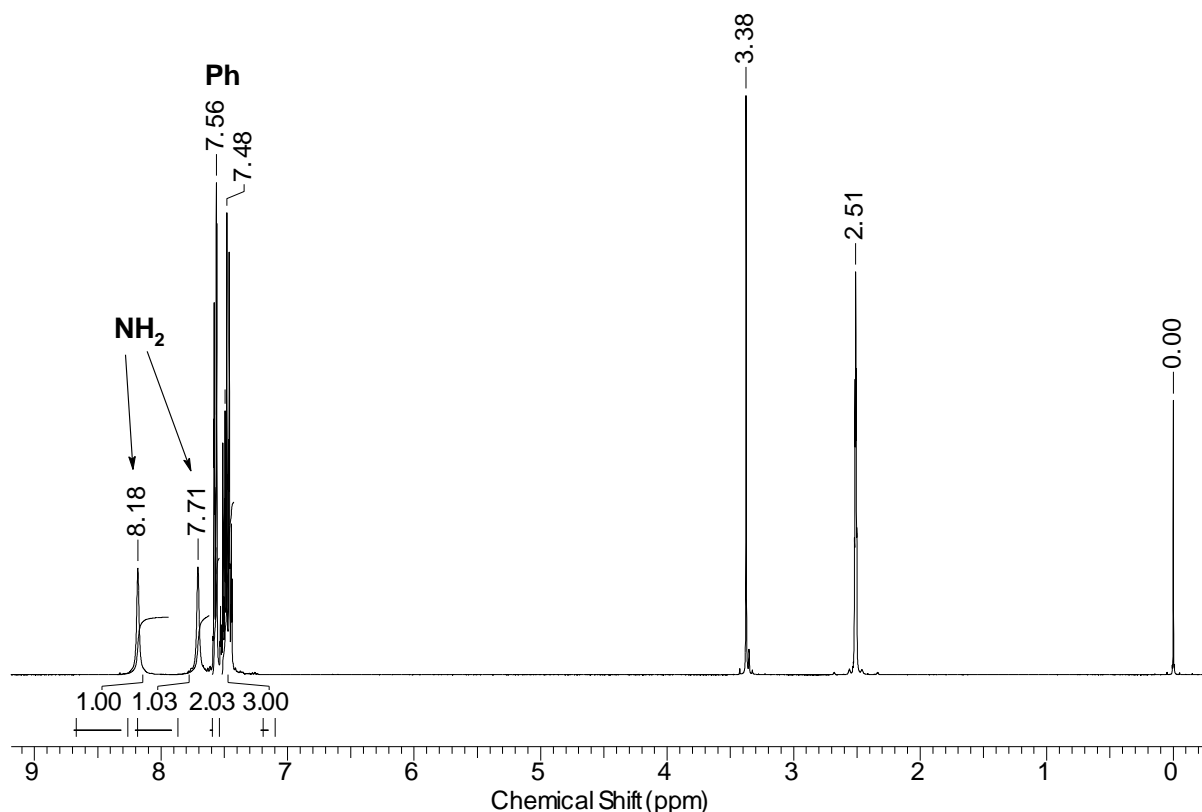
¹ Bei Raumtemperatur erfolgt keine NH_3 -Addition an die Alkylgruppe^[105].

Tabelle 2-1: *Hergestellte Arylpropinamide 3a-e*

3	R	Ausbeute [%]
a	H	92
b	2-Cl	72
c	4-Cl	78
d	4-Br	76
e	4-NO ₂	67

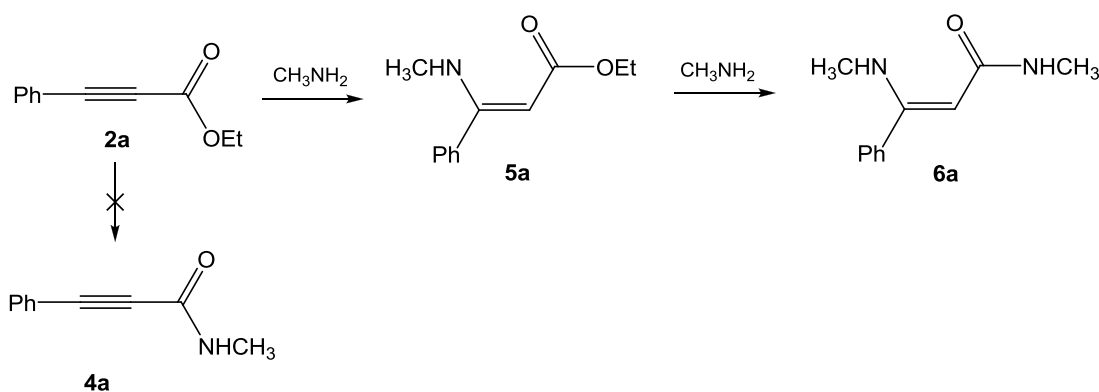
Abb. 2-1: *IR-Spektrum (KBr) von 3-Phenylpropinamid 3a*

Das ¹H-NMR-Spektrum der in DMSO-*d*₆ gelösten Verbindung **3a** weist für die primäre (NH₂)-Gruppe zwei Singulets bei 8.18 und 7.71 (ppm) auf; die Resonanzsignale für die aromatischen Protonen erscheinen bei 7.46-7.60 ppm (s. Abb. 2-2).

Abb. 2-2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3a** ($\text{DMSO-}d_6$, 400MHz)

Versuche, *N*-Methylphenylpropinamid (**4a**) durch Methylaminolyse von **2a** zu erhalten¹, blieben leider erfolglos, weil im Primärschritt das Methylamin mit der Alkingruppe im Sinne einer Michael-Reaktion zu **5a** reagiert und anschließend die Estergruppierung zum betreffenden Methylamid **6a** umgewandelt wird.

Schema 2-11: Reaktion von Phenylpropinsäureester mit Methylamin



¹ Die Umsetzung von Phenylpropinsäureester mit einer wässrigen 40%igen Methylaminlösung wurde unter Raumtemperatur und Kühlung bis $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

2.3 Umsetzung von Arylpropinamiden mit Malonylchlorid

2.3.1 Synthese von 6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-N-(3-arylprop-2-inoyl)-2H-pyran-3-carboxamiden (**9**)

Die Reaktion der Arylpropinamide (**3a-d**) mit Malonyldichlorid in trockenem Tetrahydrofuran oder Diethylether bei -5 bis 0 °C im Molverhältnis 1:2 erbrachte überraschend ausschließlich 6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-N-(3-arylprop-2-inoyl)-2H-pyran-3-carboxamide (**9a-d**), deren Entstehung über eine Acylierung des Amids **3a-d** mit dem intermediären 6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-2H-pyran-3-carbonylchlorid **8** gemäß Schema 2-12¹ erklärt werden kann.

Schema 2-12: Reaktion von Arylpropinamiden (**3a-d**) mit Malonylchlorid

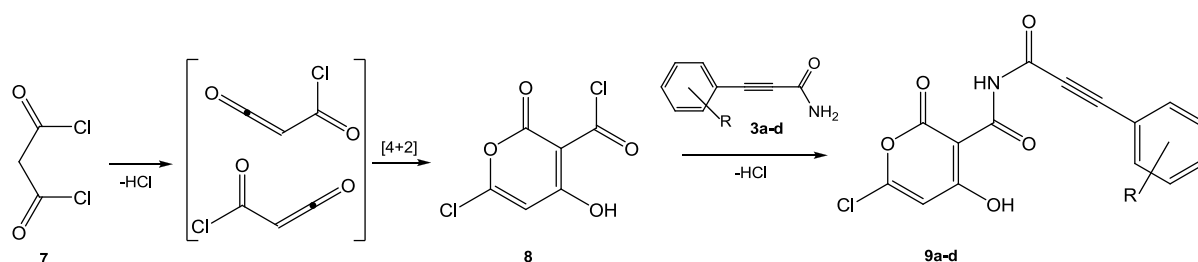


Tabelle 2-2: Hergestellte 6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-N-(3-arylprop-2-inoyl)-2H-pyran-3-carboxamide (**9a-d**)

9	R	Ausbeute [%]
a	H	74
b	2-Cl	54
c	4-Cl	63
d	4-Br	57

2.3.2 Eigenschaften der hergestellten 6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-N-(3-arylprop-2-inoyl)-2H-pyran-3-carboxamide (**9**)

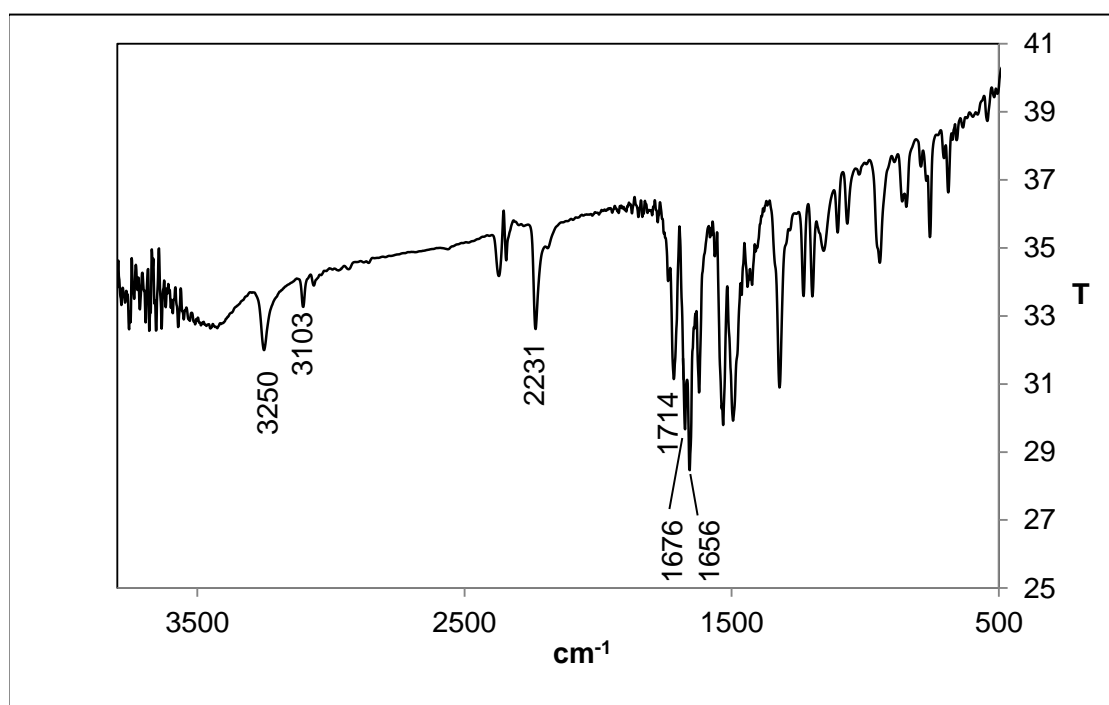
Die 6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-N-(3-arylprop-2-inoyl)-2H-pyran-3-carboxamide (**9a-d**) sind bei Raumtemperatur kristalline, leicht gelbgefärbte Substanzen, die in polaren

¹ Bei höherer Reaktionstemperatur wurden keine definierten Produkte erhalten.

Lösemitteln (z.B. DMSO, Aceton, Acetonitril) unter allmählicher Verfärbung zur Zersetzung neigen¹.

In den aufgenommenen IR-Spektren von **9a-d** (s. Abb. 2-3) erkennt man die (OH)-Absorptionsbanden bei 3220-3250 cm^{-1} . Für die Dreifachbindung erscheint im Bereich von 2220-2235 cm^{-1} eine scharfe Absorptionsbande, während die drei scharfen (C=O)-Absorptionsbanden zwischen 1650 und 1710 cm^{-1} auftreten.

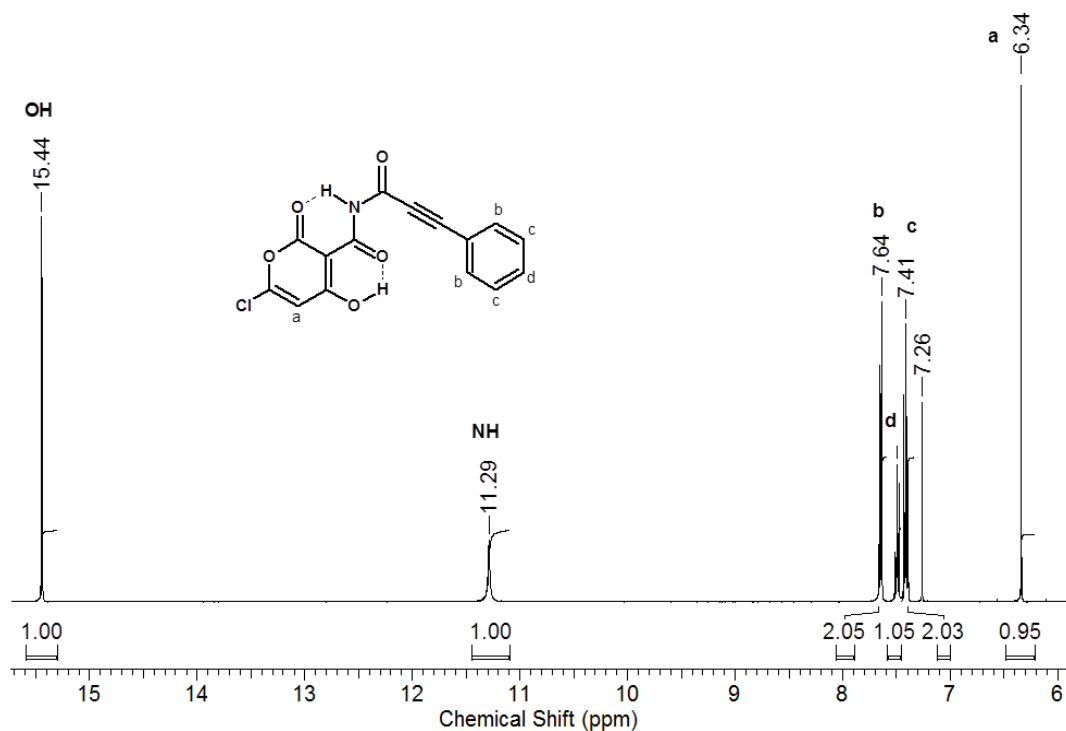
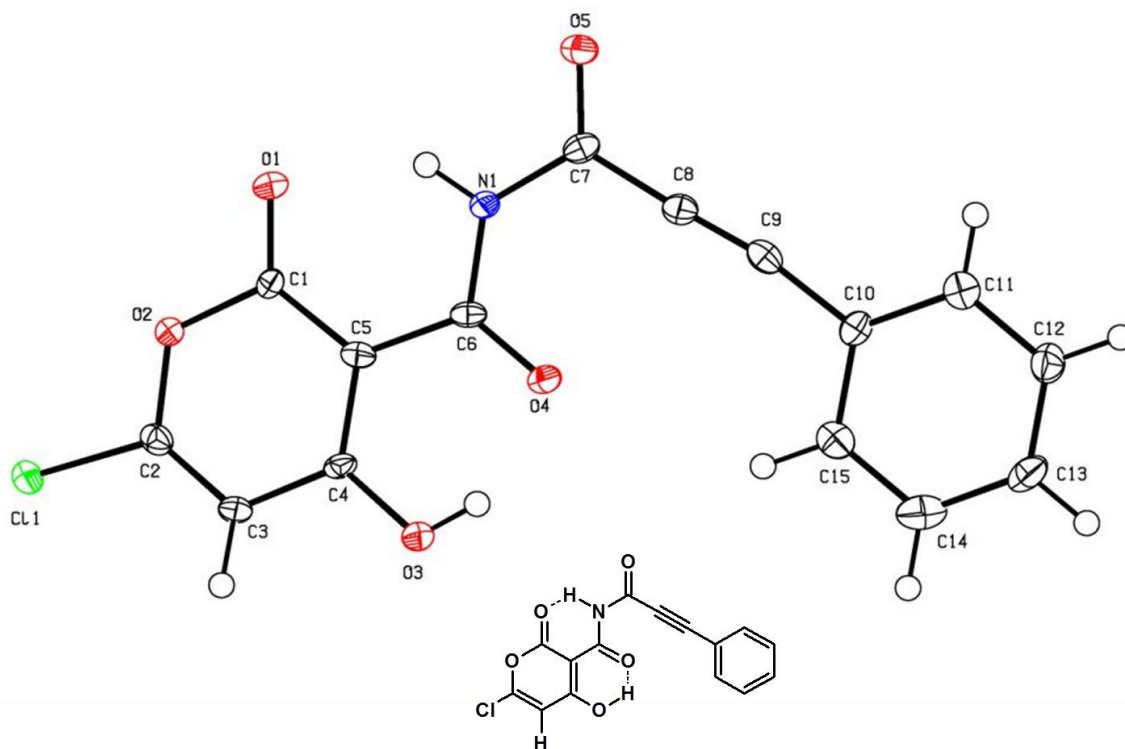
Abb. 2-3: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **9a**



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der in CDCl_3 gelösten Substanz **9a** (s. Abb. 2-4) erscheint das (OH)-Proton bei 15.44 ppm tieffeldverschoben, was auf eine intramolekulare H-Brücke zwischen der (OH)- und der Carbonylgruppe schließen lässt. Darüber hinaus findet man zwei weitere Singulettts bei 11.29 und 6.34 ppm (NH, CH).

Um die Konstitution der hergestellten Derivate zweifelsfrei zu sichern, wurde beispielhaft für **9a** eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt (s. Abb. 2-5), welche tatsächlich zwei Wasserstoffbrücken im Molekül offenbart.

¹ Die Zersetzungsprodukte konnten leider nicht identifiziert werden.

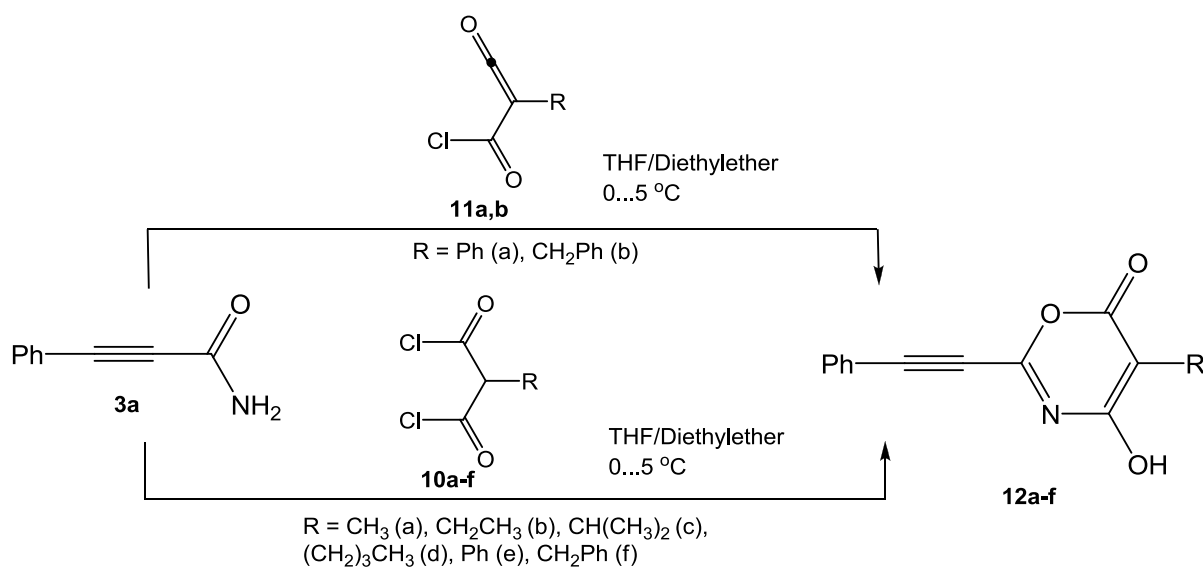
Abb. 2-4: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **9a** (CDCl_3 , 400 MHz)**Abb. 2-5:** Röntgenkristallstruktur von 6-Chloro-4-hydroxy-2-oxo-N-(3-phenylprop-2-ynyl)-2H-pyran-3-carboxamid (**9a**)

2.4 Umsetzung von Arylpropinamiden mit monosubstituierten Malonylchloriden

2.4.1 Synthese von 5-substituierten 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-onen (12)

Wurde das Phenylpropinamid (**3a**) in absolutem Diethylether oder THF gelöst und mit den monosubstituierten Malonylchloriden **10a-f** bzw. (Chlorcarbonyl)ethylketen¹ **11a,b** in geringem Überschuss unter Eiskühlung versetzt, so resultierten kristalline Niederschläge, welche nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Diethylether die analysenreinen 1,3-Oxazinderivate **12a-f** in 61-87 % Ausbeute lieferten.

Schema 2-13: Reaktion von **3a** mit **10a-f** bzw. **11a,b** zu 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-onen (**12a-f**)



¹ Die ¹H-NMR-Spektren und Literaturberichte^[106, 107] zeigen, dass bei der Herstellung von Phenyl- und Benzylmalonylchlorid das Produkt überwiegend aus Chlorcarbonylphenylketen besteht.

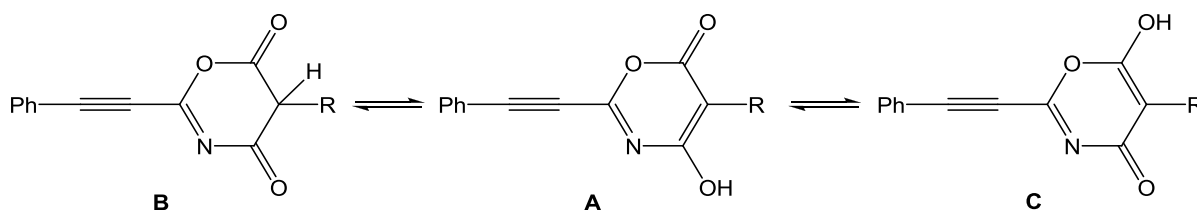
Tabelle 2-3: Hergestellte 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-one (**12a-f**)

12	R	Ausbeute [%]
a	CH ₃	74
b	CH ₂ CH ₃	70
c	CH(CH ₃) ₂	62
d	(CH ₂) ₃ CH ₃	65
e	Ph	87
f	CH ₂ Ph	61

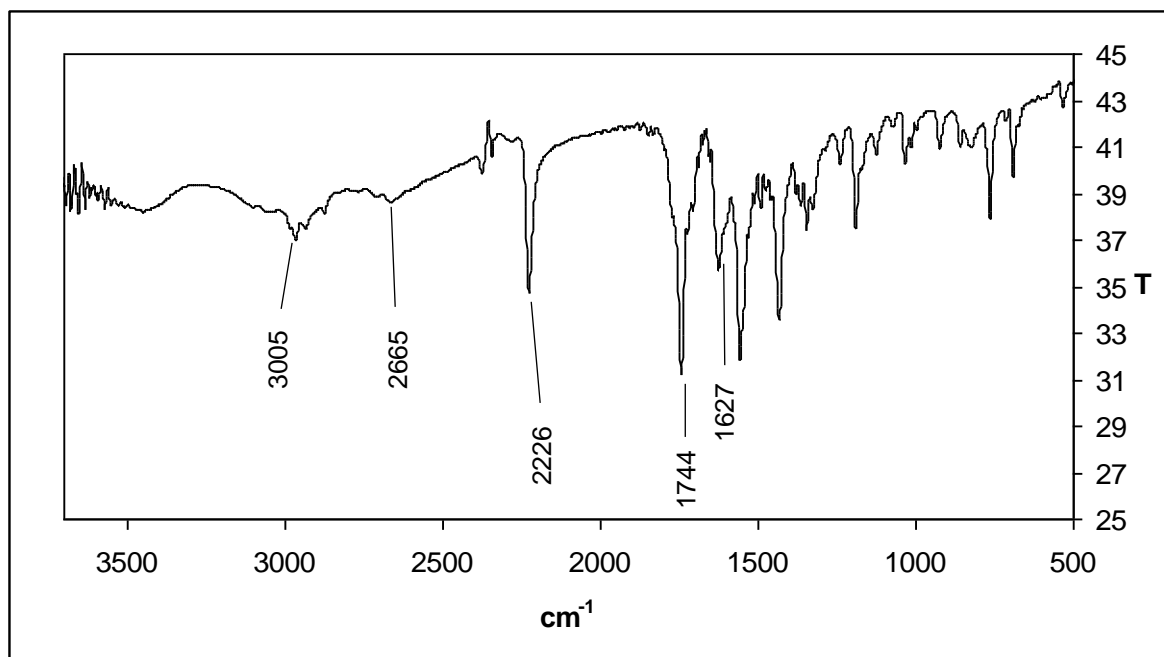
2.4.2 Eigenschaften der hergestellten 4-Hydroxy-5-methyl-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-one (**12**)

Für die 4-Hydroxy-5-methyl-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-one (**12a-f**) lassen sich - wie in Abbildung 2-6 dargestellt - drei tautomere Formen formulieren, wobei allerdings unter Berücksichtigung von Literaturbefunden^[86, 108] das Tautomer **A** im Gleichgewicht überwiegen dürfte.

Abb. 2-6: Tautomerengleichgewicht von 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-onen (**12a-f**)



In den IR-Spektren (KBr) von **12a-f** beobachtet man die Carbonylvalenzschwingung bei 1743-1767 cm⁻¹ sowie die (C≡C)-Valenzschwingung bei 2220 cm⁻¹.

Abb. 2-7: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **12c**

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **12a-f** erscheint das Signal für das (OH)-Proton als breites Singulett zwischen 11.08 und 13.18 ppm.

Verbindung **12c** (s. Abb. 2-8) zeigt für die Isopropylgruppe am C-5-Atom die charakteristische Aufspaltung: Die beiden Methylgruppen sind aufgespalten in ein Dublett bei 1.16 ppm und das Methin-Proton ergibt ein Septett bei 3.01 ppm ($^3J_{\text{HH}} = 7.00$ Hz).

Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **12c** (s. Abb. 2-9) zeigt die Signale der Alkingruppe bei 85.8 und 96.4 ppm, das Resonanzsignal für C-5 liegt bei 107.1 ppm, das C-2-Atom tritt bei 152.6 ppm auf, das C-4-Atom und das C-6-Atom erzeugen Signale 165.0 bzw. 169.6 ppm.

Durch Röntgenstrukturanalyse konnte für **12d** die Struktur des 5-Butyl-4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-ons gesichert werden (s. Abb. 2-10).

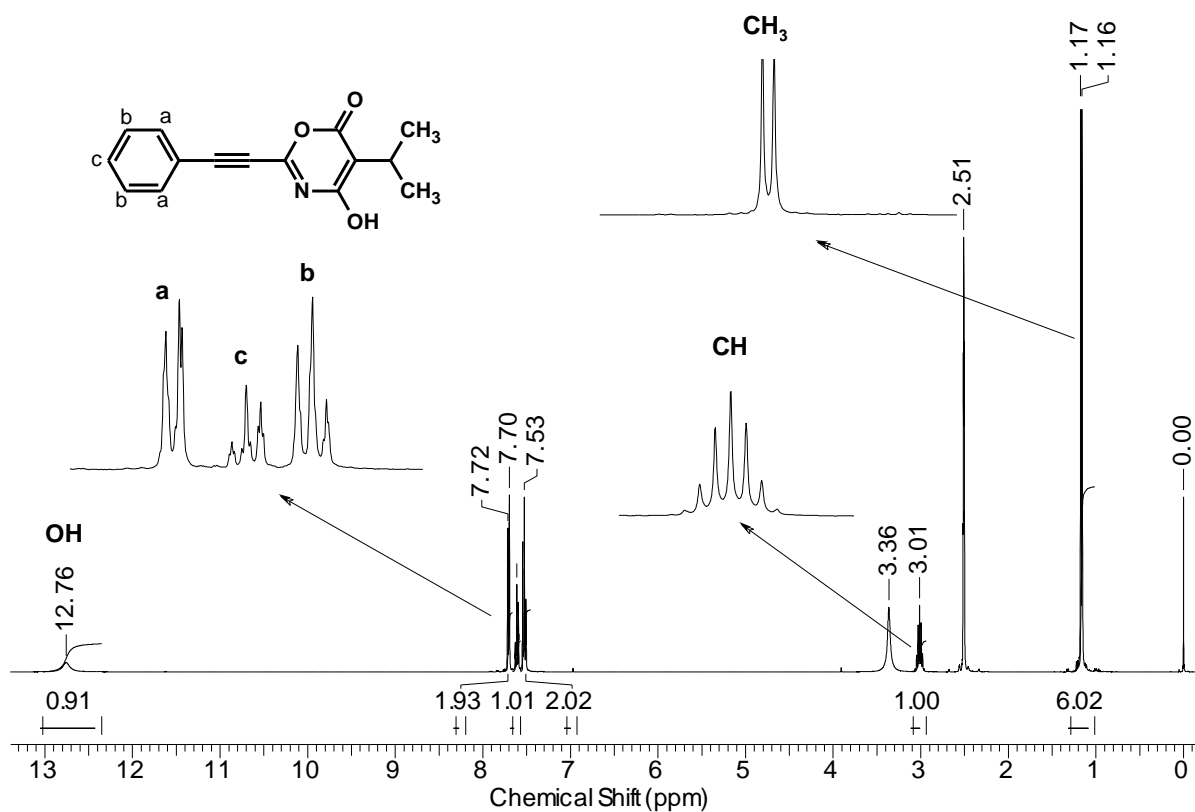
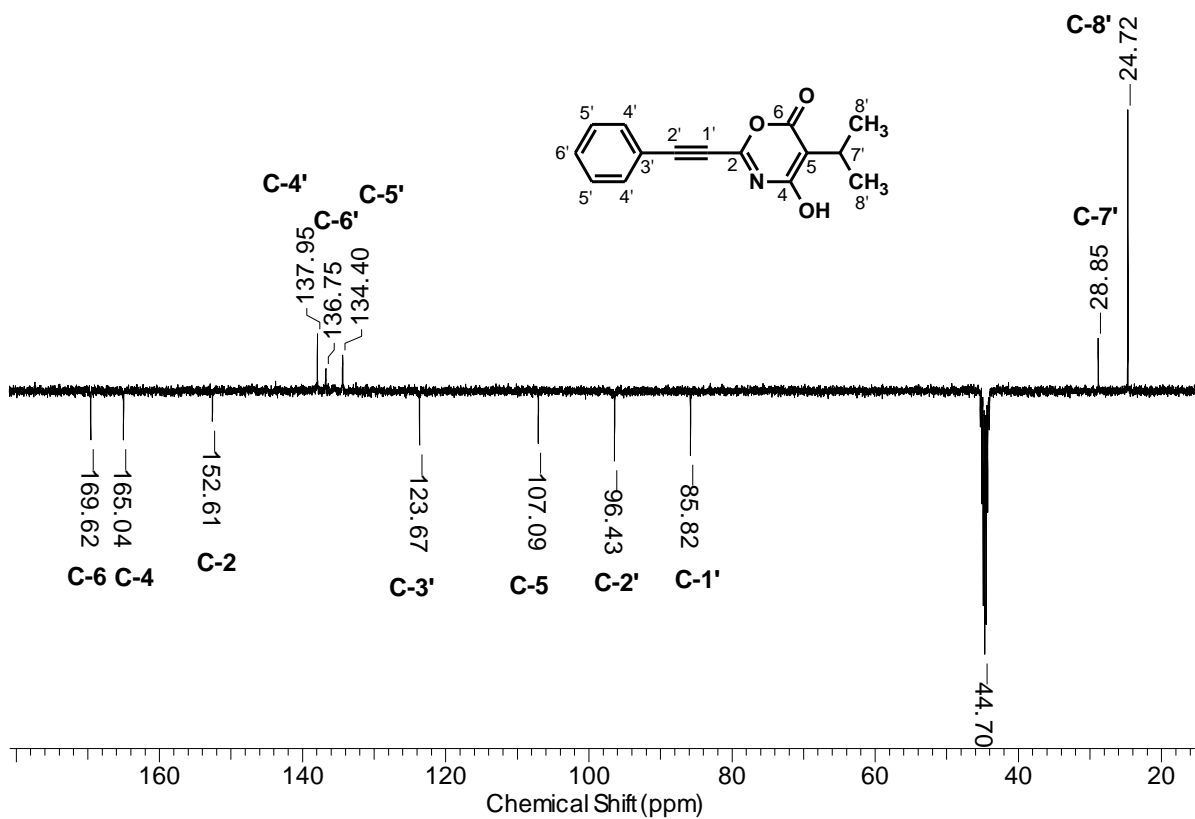
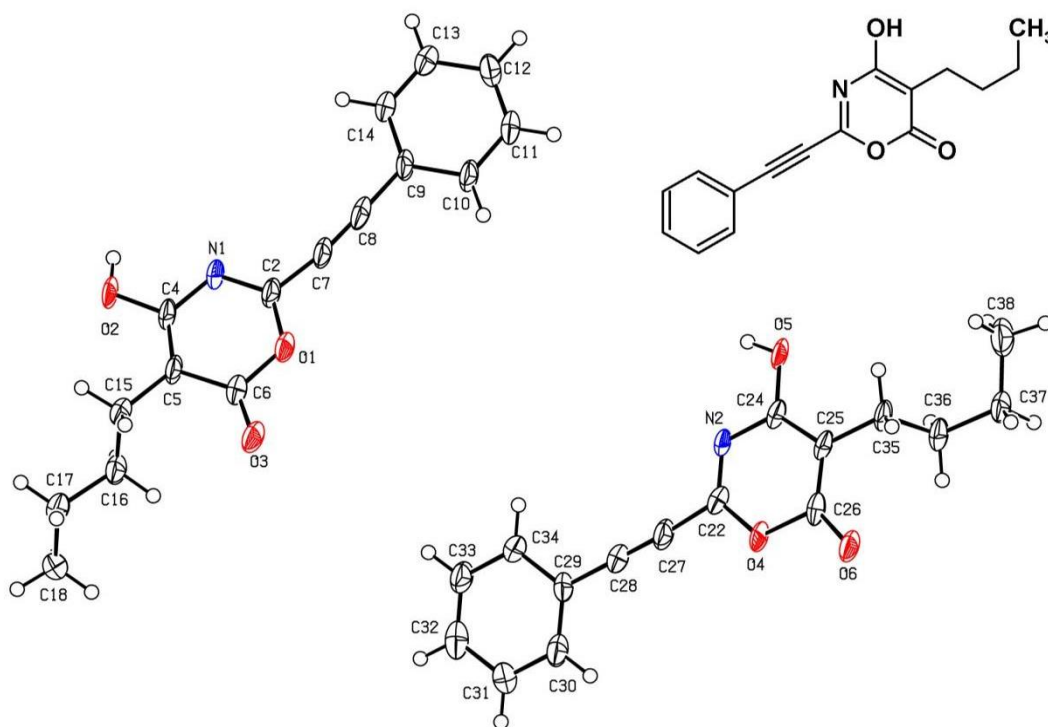
Abb. 2-8: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **12c** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)Abb. 2-9: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **12c** ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz)

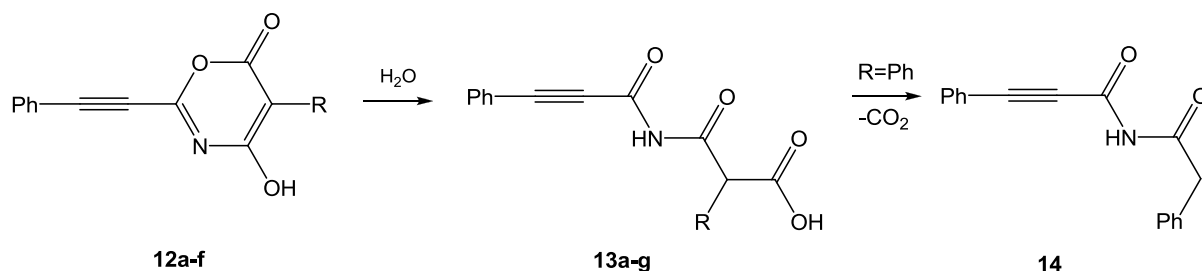
Abb. 2-10: Röntgenkristallstruktur von 5-Butyl-4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-onen (**12d**)



2.4.3 Hydrolyse der 5-substituierten 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-one (**12**)

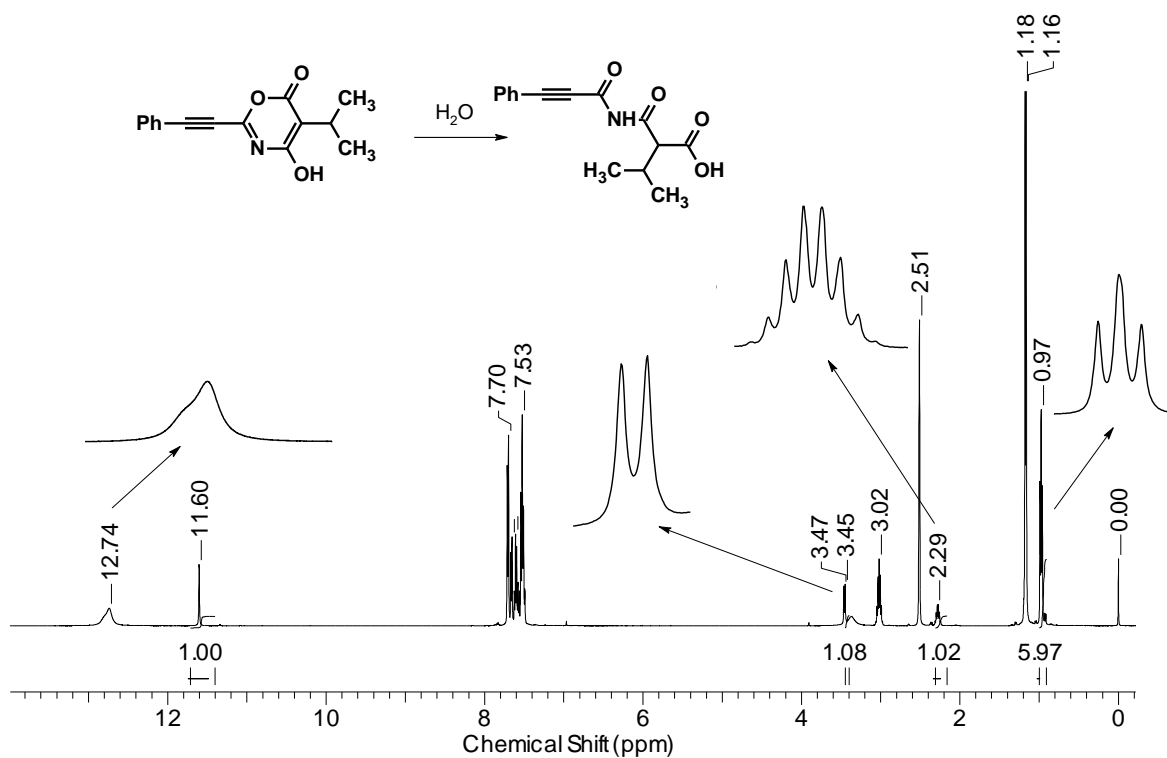
Die Verbindungen **12a-f** erwiesen sich als sehr labil. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der in $\text{DMSO-}d_6$ aufgelösten 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-one (**12**) signalisierten beim Stehenlassen eine allmähliche hydrolytische Ringöffnung zu **13** und im Falle von 4-Hydroxy-5-phenyl-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on (**12e**) sogar eine Decarboxylierung zum entsprechenden Imid **14** (Schema 2-14).

Schema 2-14: Hydrolytische Ringöffnung von **12** zu **13** und Decarboxylierung von **13e** zu **14**



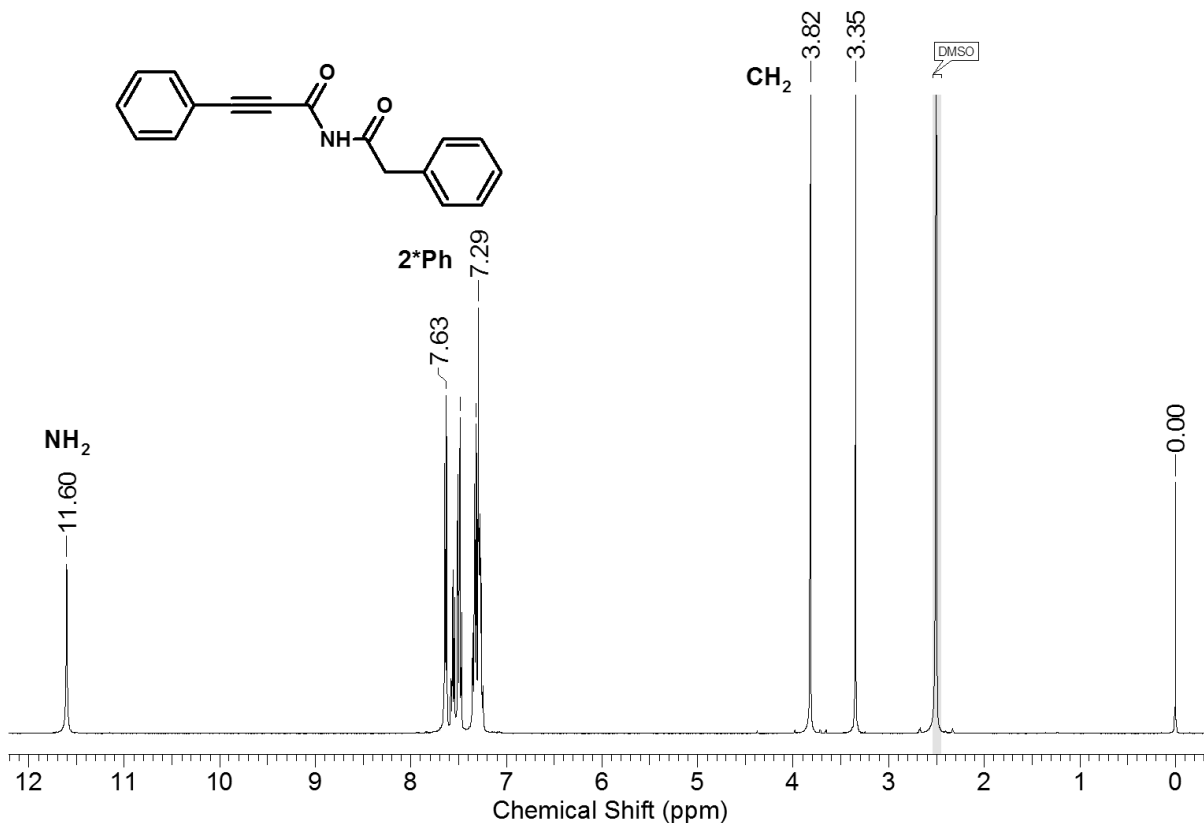
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **12c** beispielsweise zeigte nach 4-stündigem Stehenlassen der Lösung ein breites Signal bei 12.74 ppm, welches den überlagerten (OH)-Signalen von **12c** und **13c** zuzuordnen ist (s. Abb. 2-11). Das (NH)-Resonanzsignal von **13c** erschien als vergleichsweise scharfes Singulett bei 11.60 ppm, die Methyl-Protonen und das benachbarte Methin-Proton der Isopropylgruppe ergaben ein Dublett bei 0.97 ppm sowie ein Multiplett bei 2.29 ppm, während das (CH)-Resonanzsignal des Malonylrestes als Dublett bei 3.46 ppm registriert werden.

Abb. 2-11: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **12c** nach 4 stdg. Stehenlassen der Probe in Dimethylsulfoxid



Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Hydrolyseprodukts von 4-Hydroxy-5-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on (**12e**) ergab ein Signal bei 3.82 ppm, verursacht durch die Resonanz zweier benzylicher Methylenprotonen. Offensichtlich erfuhr das intermediäre **13e** unter den gewählten Reaktionsbedingungen eine glatte Decarboxylierung unter Ausbildung des finalen Produkts **14** (Abb. 2-12).

Abb. 2-12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **14** in Dimethylsulfoxid (DMSO-d_6 , 400 MHz)



2.4.4 Synthese von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (**15**)

Nachdem die 4-Hydroxy-5-methyl-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-one (**12a-f**) bei niedrigen Temperaturen durch die Umsetzung von Phenylpropinamid (**3a**) mit monosubstituierten Malonylchloriden **10a-f** in guten Ausbeuten erschlossen werden konnten, wurde anschließend der Verlauf der Reaktion bei höheren Temperaturen (82-84 °C) untersucht. Hierzu wurde beispielhaft **3a** mit Phenylmalonylchlorid bzw. Chlorocarbonyl(phenyl)keten und mit *n*-Butylmalonylchlorid zur Reaktion gebracht. Aus der Umsetzung von Phenylpropinamid (**3a**) mit Phenylmalonylchlorid bzw. Chlorocarbonyl(phenyl)keten konnte hierbei das bereits im vorigen Abschnitt beschriebene 4-Hydroxy-5-phenyl-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on (**12e**) in 89% Ausbeute erhalten werden¹. Mit *n*-Butylmalonylchlorid hingegen reagierte **3a** in siedendem Dichlorethan über das intermediäre 1,3-Oxazinderivat (**12d**) zu einem gelbgefärbten Produkt, das nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril ein IR-Spektrum lieferte, welches insbesondere durch das Fehlen der Alkin-Valenzschwingung auffiel. Das EI-Massenspektrum des fraglichen Produkts lieferte einen Molekülpeak bei $m/z = 483$ und die Elementaranalyse verwies auf eine Elementzusammensetzung $C_{28}H_{34}ClNO_4$, welches im Einklang mit den im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum registrierten Anzahl von Protonen bzw. Kohlenstoffatomen stand. Im ¹H-NMR-Spektrum waren die Signale der aromatischen Protonen und der drei unterschiedlich lokalisierten *n*-Butylgruppen gut zu erkennen. Auf der Grundlage dieses analytischen Befundes konnte dem betreffenden Reaktionsprodukt die Konstitution **15e** zugewiesen werden (s. Schema 2-15).

Anschließend vorgenommene Untersuchungen mit unterschiedlich substituierten Arylpropinamiden (**3a-e**) und alkylsubstituierten Malonylchloriden ergaben entsprechende Ergebnisse. Auf diesem Weg konnten die bislang unbekannt

¹ Dasselbe Ergebnis wurde für diese Umsetzung in gleiche Reaktionsbedingungen von Komarov und Yakovlev schon in der Literatur beschrieben^[85].

(2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c]-[1,3]oxazin-1-yliden)-carbonsäuren (**15a-h**)¹ in Ausbeuten von 50-72 % (s. Tab. 2-4) gewonnen werden.

Schema 2-15: Reaktion von Arylpropinamiden (**3a-e**) mit alkylsubstituierten Malonylchloriden zu (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c]-[1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (**15a-h**)

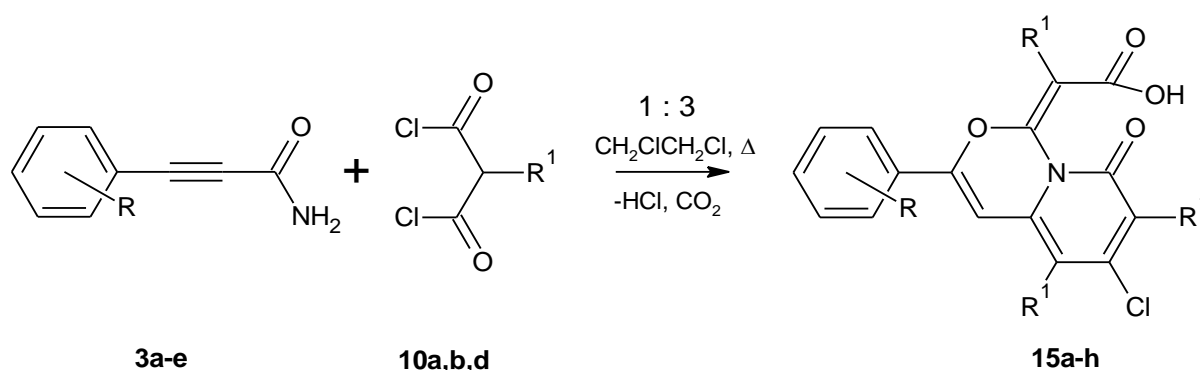


Tabelle 2-4: Hergestellte (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c]-[1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (**15a-h**)

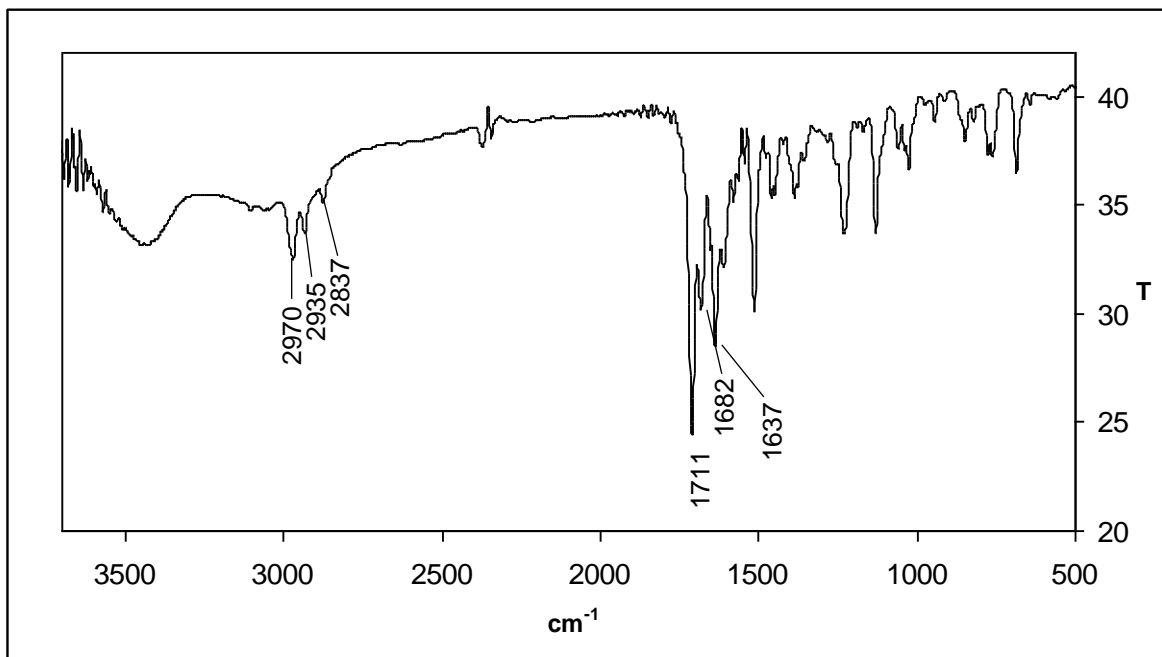
15	R	R ¹	Ausbeute [%]
a	2-Cl	CH ₃	56
b	H	CH ₂ CH ₃	72
c	4-Br	CH ₂ CH ₃	50
d	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	75
e	2-Cl	(CH ₂) ₃ CH ₃	55
f	4-Cl	(CH ₂) ₃ CH ₃	63
g	4-Br	(CH ₂) ₃ CH ₃	69
h	4-NO ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	71

2.4.5 Eigenschaften der hergestellten (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c]-[1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (**15**)

Bei den (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c]-[1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (**15a-h**) handelt es sich um stabile, intensiv gelb gefärbte, kristalline Substanzen ohne definierten Schmelzpunkt. Die IR-Spektren zeigen zwei (C=O)-Absorptionsbanden bei 1660-1740 cm⁻¹ (Abb. 2-13).

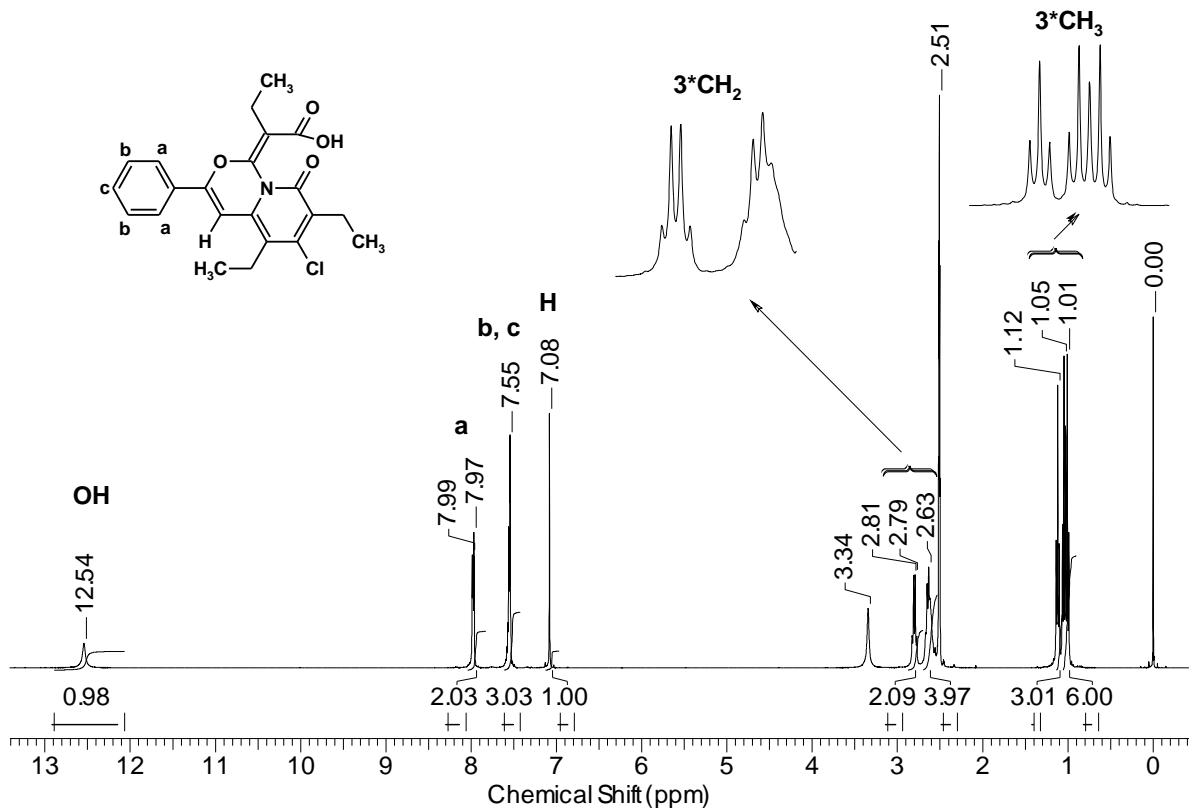
¹ Die Ausnahme ist die Reaktion von Phenylpropinamid **3a** mit Methylmalonylchlorid (s. Abschnitt 2.4.7)

Abb. 2-13: IR-Spektrum (KBr) von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-diethyl-8-oxo-3-(2-chlor-phenyl)-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)butansäure (**15b**)



Die ¹H-NMR-Spektren von **15** zeigen ein breites Signal für die Hydroxylgruppe bei 12.50 - 12.60 ppm. Zwischen 7.0 und 8.0 ppm findet man die Resonanzsignale der aromatischen Protonen und im Bereich von 3.0-2.5 ppm die (teilweise überlagerten) Multipletts der aliphatischen Methin- und Methylenprotonen. Exemplarisch ist in Abbildung 2-14 das ¹H-NMR-Spektrum von **15b** abgebildet.

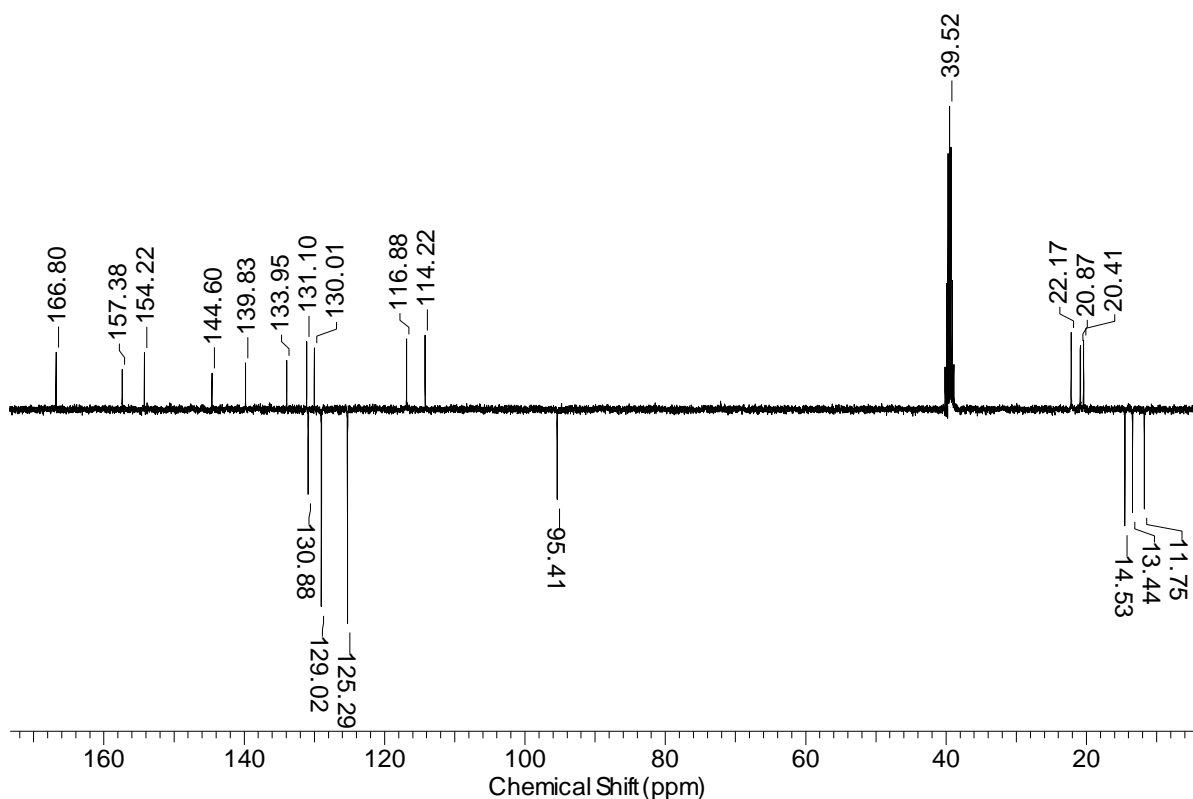
Abb. 2-14: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-diethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)butansäure (**15b**) (DMSO- d_6 , 400 MHz).



Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **15b** zeigt 20 Signale, von denen 10 Signale zu den Resonanzen quartärer Kohlenstoffatome gehören (Abb. 2-15)¹.

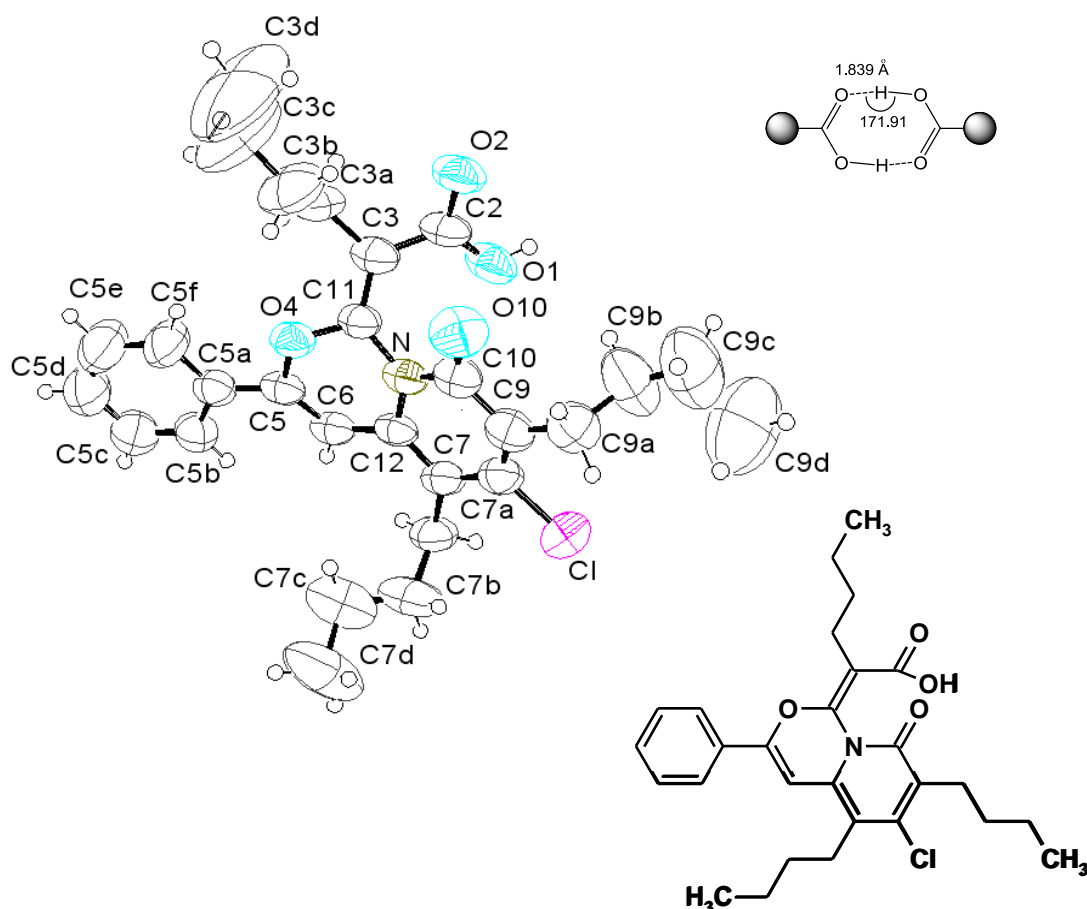
¹ Zur Zuordnung von C-Atomen analoger Strukturen **15** siehe Abschnitt 2.4.6.

Abb. 2-15: ^{13}C -NMR-Spektrum von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-diethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)butansäure (**15b**) (DMSO- d_6 , 100 MHz)



Erfreulicherweise ließ sich **15d** in kristalliner Form gewinnen, so dass mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse zweifelsfrei dessen Struktur als (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dibutyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)hexansäure (**15d**) abgesichert werden konnte (Abb. 2-16). Die Röntgenkristallstrukturanalyse zeigt auch, dass **15d** als Carbonsäuredimer im Kristall vorliegt. Die Bindungslänge der intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen im Dimer liegt bei 1.839 Å und der Bindungswinkel beträgt 171.91 Grad.

Abb. 2-16: Röntgenkristallstruktur von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dibutyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)hexansäure (**15d**)

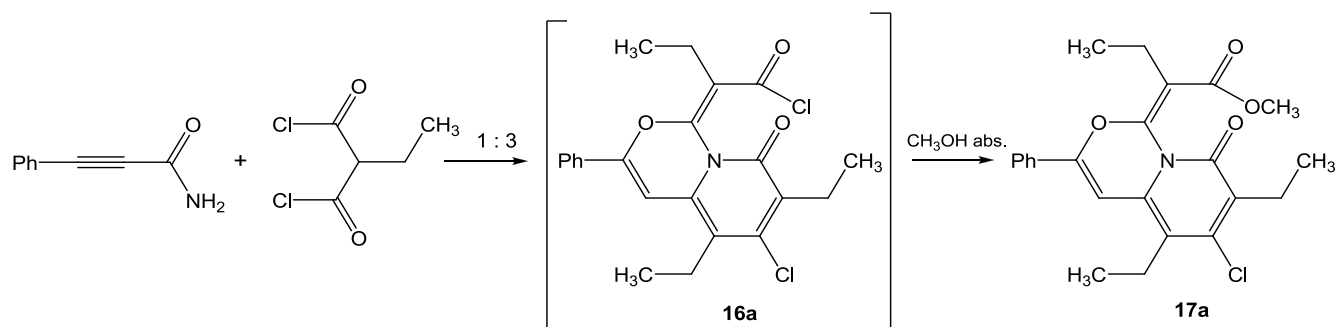


2.4.6 Überlegungen zur Bildungsweise der Verbindungen von Typ 15

Der Verbindungstyp **15** stellt ein neuartiges heterocyclisches System dar, das bislang in der Literatur noch nicht beschrieben wurde, weshalb mein weiteres Interesse der Bildungsweise von **15** galt.

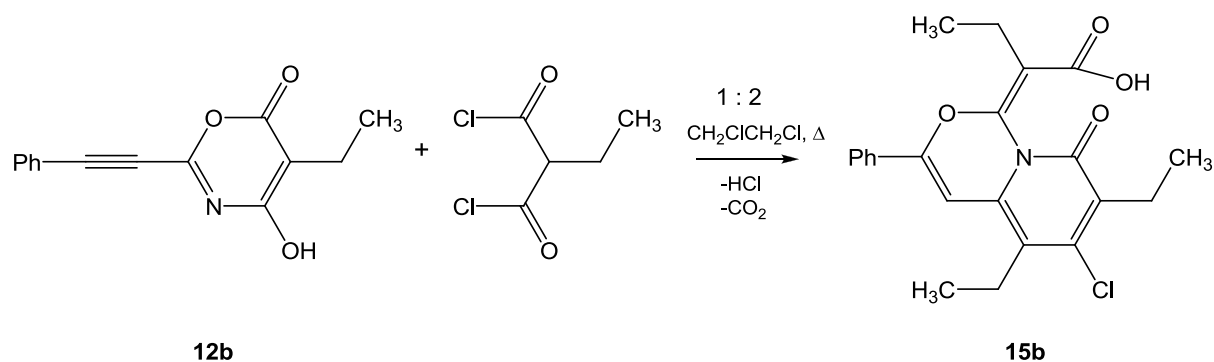
Zunächst interessierte mich die Frage, ob die Carbonsäure **15** möglicherweise der Hydrolyse eines zunächst gebildeten Säurechlorids **16** entstammte. Zu diesem Zweck wurde das bei der Umsetzung von Phenylpropinamid mit Ethylmalonylchlorid erhaltene Produkt mit absolutem Methanol versetzt und anschließend ohne Zusatz von Schwefelsäure rückfließend erhitzt, wobei der entsprechende Methylester **17** in 75% Ausbeute resultierte, was tatsächlich auf die primäre Entstehung des Säurechlorids **16** verweist (Schema 2-16).

Schema 2-16: Reaktion von Phenylpropinamid mit Ethylmalonylchlorid zu (2E)-2-(6-Chlor-5,7-diethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)butanoylchlorid (**16a**) und Methanolyse zu (2E)-2-(6-Chlor-5,7-diethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)butansäuremethylester (**17a**)



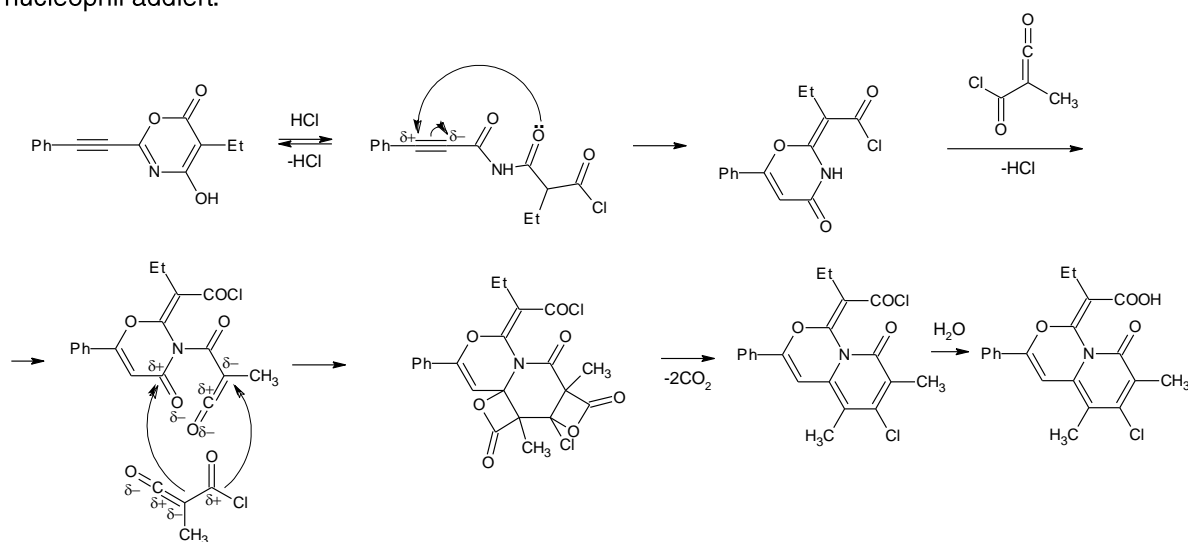
Zur weiteren Klärung des Reaktionsmechanismus wurde untersucht, ob an der Ausbildung von **15** ein intermediärer 1,3-Oxazinkörper **12** beteiligt sein könnte, wozu beispielhaft 5-Ethyl-4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on (**12b**) mit der doppelmolaren Menge von **Ethylmalonylchlorid** zur Reaktion gebracht wurde. Dabei resultierte tatsächlich die (2E)-2-(6-Chlor-5,7-diethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)butansäure (**15b**) in 80 % Ausbeute (s. Schema 2-17).

Schema 2-17: Reaktion von 5-Ethyl-4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on (**12b**) mit **Ethylmalonylchlorid**



Zum weiteren Verständnis dieser komplexen Reaktionen wurde anschließend **5-Ethyl-4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on (12b)** mit der doppelten Menge **Methylmalonylchlorids** versetzt, wobei entgegen meiner Erwartungen¹ ebenfalls eine Verbindung der Konstitution **15i B** erhalten wurde (s. Schema 2-18), welche sich zweifelsfrei aus den nachfolgenden spektroskopischen Daten ableiten ließ: im $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrum von **15i** beobachtet man *keine* Kopplungen der Protonen der zwei Methylgruppen zum Kohlenstoffatom C-6 (Abb. 2-17, Struktur **15i A**), sondern die Kopplungen der Protonen einer Methylgruppe und der Methinprotonen der Ethylgruppe zum C-6 (Abb. 2-17, B).

¹ Zunächst vermutete ich, dass – wie in nachfolgendem Schema dargestellt – die Umsetzung mit einer Öffnung des Oxazinrings einhergeht und anschließend die Dreifachbindung an das Malonylcarbonyl nucleophil addiert.



Schema 2-18: Reaktion von 5-Ethyl-4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on (**12b**) mit Methylmalonylchlorid zu (2E)-2-(6-Chlor-7-ethyl-5-methyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)propionsäure (**15i**)

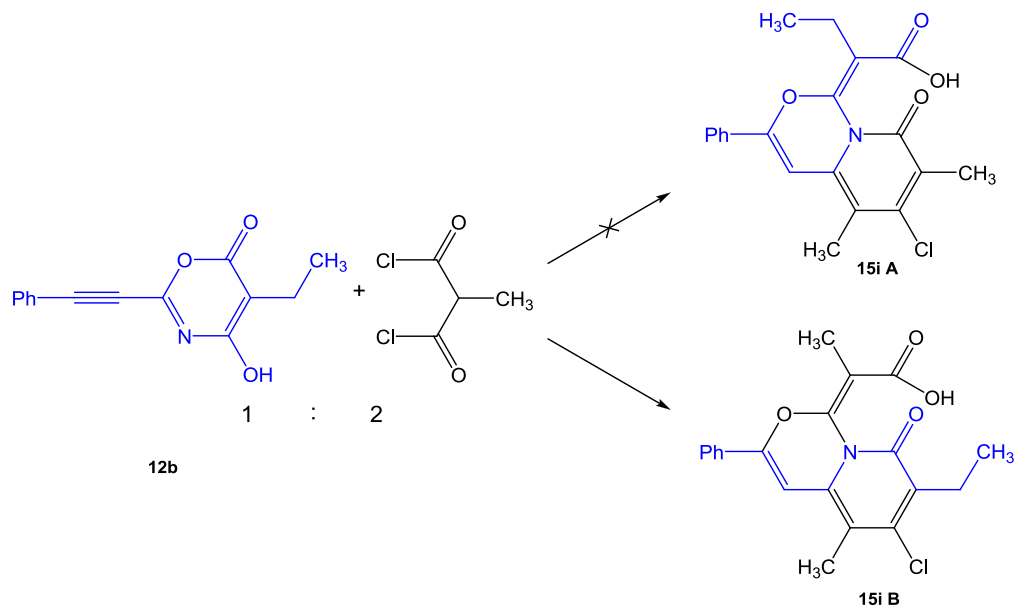


Abb. 2-17: Kopplungsverhältnisse der Alkylgruppen **15i** im $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrum

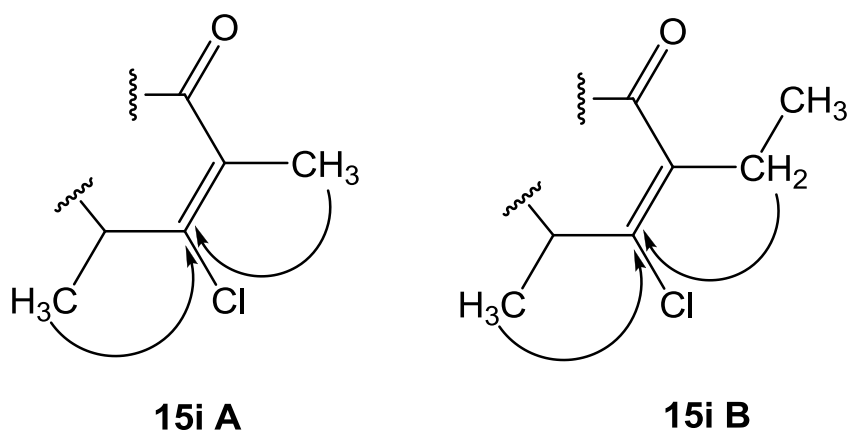


Abbildung 2-18 illustriert die nachgewiesenen HMBC-Kopplungen im Molekül. Die Zuordnung der ^{13}C -Signale ist aus Tabelle 2-5 entnehmbar.

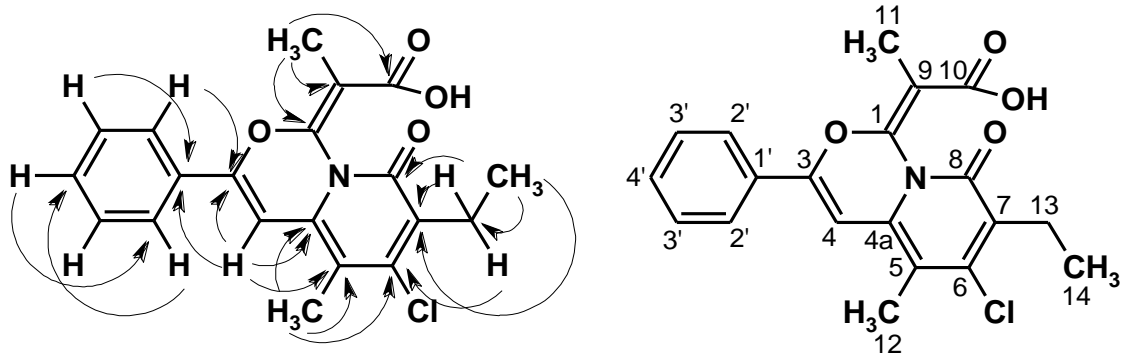
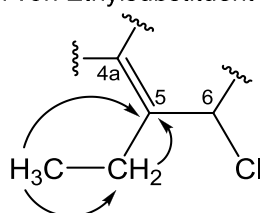
Abb. 2-18: Die Kopplungsverhältnisse von **15i** im $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrum

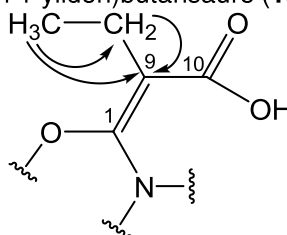
Tabelle 2-5: Zuordnung der NMR-Signale von (2E)-2-(6-Chlor-7-ethyl-5-methyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)propionsäure (**15i**)

Nr.	¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) In ppm bei 100 MHz	C-Atom	Strukturelement	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) in ppm bei 400 MHz
1	11.7 p	C-14	-CH ₃	3H, 1.04 t
2	12.7 p	C-11	-CH ₃	3H, 2.10 s
3	14.0 p	C-12	-CH ₃	3H, 2.29 s
4	22.1 sek	C-13	-CH ₂ -	2H, 2.65 q
5	96.0 tert	C-4	-CH=	1H, 7.09 s
6	108.5 quart	C-5 ¹	>C=	
7	110.6 quart	C-9 ²	>C=	
8	125.4 tert	C-2'	-CH=	2H, 7.97 d
9	129.0 tert	C-3'	-CH=	2H, 7.53 t
10	130.2 quart	C-1'	>C=	
11	130.8 tert	C-4'	-CH=	1H, 7.53 t
12	130.9 quart	C-7	>C=	
13	134.0 quart	C-4a ¹	(N)>C=	
14	140.0 quart	C-1 ²	(N)(O)>C=	
15	145.3 quart	C-6	(Cl)>C=	
16	153.9 quart	C-3	(O)>C=	
17	157.5 quart	C-8	>C=O	
	167.2 quart	C-10 ³	-C(OH)=O	1H, 12.56 b s

¹ Die Kohlenstoffatome C-4a und C-5 sind aufgrund des [¹H,¹³C]-HMBC-Spektrum schwer zuzuordnen. Sie koppeln mit den Methylprotonen H-12 und dem aromatischen Proton H-4. Das Signal von Position C-5 kann man im Vergleich mit dem Spektrum von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-diethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)butansäure (**15b**) identifizieren, in welchem Kohlenstoff C-5 durch die Kopplung mit Methyl- und Methinprotonen von Ethylsubstituent bestimmt wird.



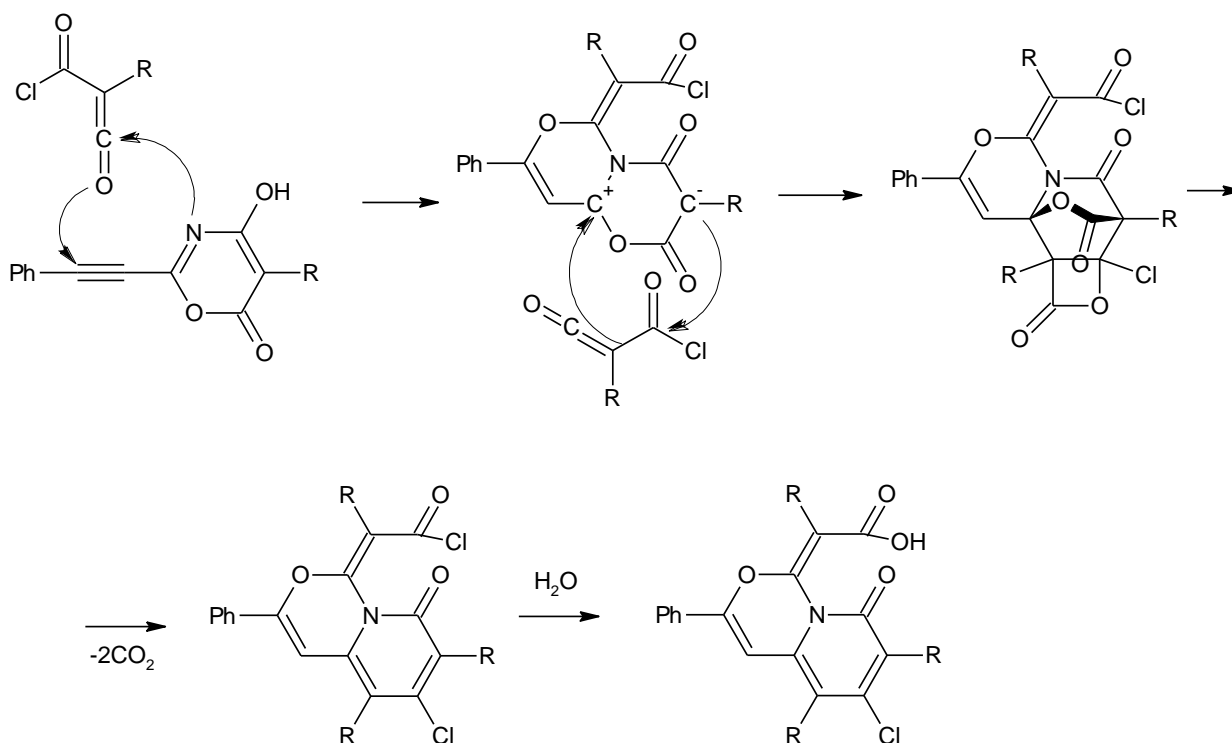
² Das Kohlenstoffatom C-9 wird auch im Vergleich mit dem Spektrum von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-diethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)butansäure (**15b**) zugeordnet.



³ Die Position C-10 wird im Vergleich mit dem Spektrum von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-diethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)butansäuremethylestern (**17a**) sicher zugeordnet. Die Methylprotonen der Methoxygruppe koppeln über das Sauerstoffatom mit Kohlenstoff C-10.

Auf der Grundlage aller erhobenen analytischen Befunde erschien mir der in Schema 2-19 skizzierte Reaktionsweg für die Bildung von (2*E*)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8*H*-pyrido[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (**15a-h**) als wahrscheinlich:

Schema 2-19: Vorgeschlagener Bildungsmechanismus für die Verbindungen **15**¹



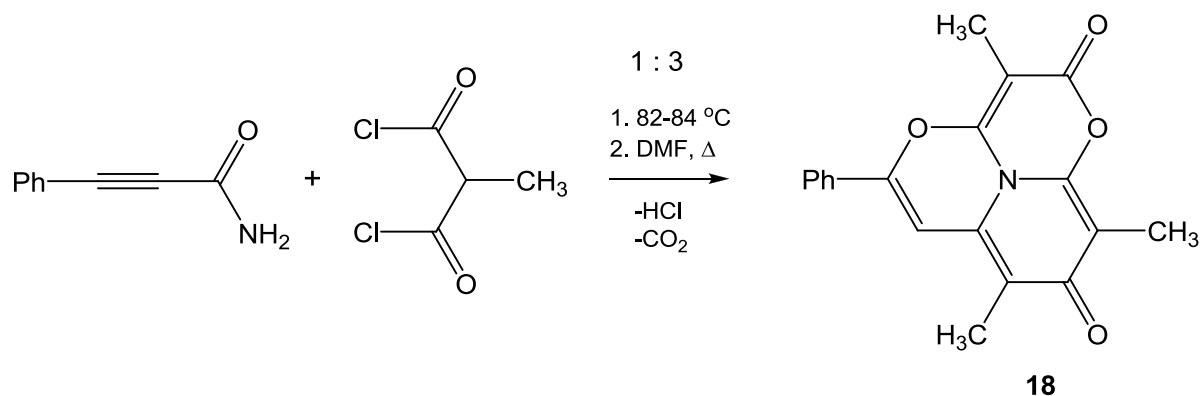
2.4.7 Synthese von 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2*H*,8*H*-1,4-dioxa-9*b*-azaphenalen-2,8-dion (**18**)

Einen überraschenden Befund ergab die Umsetzung von **3a** mit Methylmalonylchlorid. Nach dem Erhitzen der Reaktionsmischung in Dichlorethan (82-84 °C) für eine Stunde resultierte eine schwerlösliche, hellgelbgefärbte Festsubstanz mit einem Molekülpeak bei $m/z = 321$. Die Elementaranalyse ergab die Summenformel $C_{19}H_{15}NO_4$, die sich von dem zuvor beschriebenen Verbindungstyp **15** durch den Verlust von HCl unterschied. Auf Grund der spektroskopischen und elementaranalytischen Daten wurde für das fragliche Produkt die Konstitution **18** angenommen (s. Schema 2-20)².

¹ Man kann davon ausgehen, dass monosubstituierte Malonyldichloride beim Erhitzen HCl abspalten und in entsprechende (Chlorcarbonyl)ethylketene übergehen können (Schema 2-2)^[88, 89].

² Die Verbindung **18** wurde erstmalig in 2007 am Lehrstuhl für organische Chemie der Sankt-Petersburger staatlichen chemisch-pharmazeutischen Akademie synthetisiert und da als potenzielle Wirkstoff patentiert^[109]. Die Struktur der anderen in diesem Patent beschriebenen Verbindungen bleibt zurzeit umstritten.

Schema 2-20: Reaktion von **3a** mit Methylmalonylchlorid zu 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2H,8H-1,4-dioxa-9b-azaphenalen-2,8-dion (**18**)

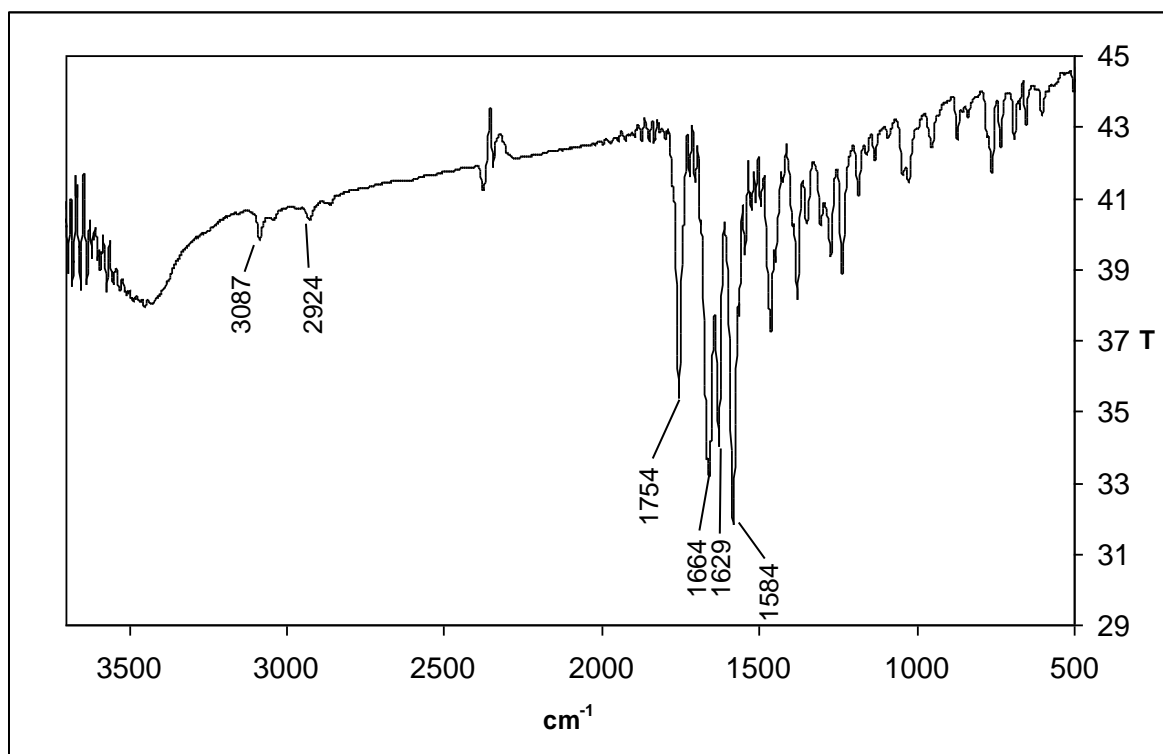


2.4.8 Eigenschaften von 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2H,8H-1,4-dioxa-9b-azaphenalen-2,8-dion (**18**)

Bei der Verbindung **18** handelt es sich um eine bei Raumtemperatur lagerbeständige Substanz ohne definierten Schmelzpunkt, die durchweg in den laborüblichen Lösemitteln schwerlöslich ist. Stattdessen ist die Verbindung gut löslich in Trifluoressigsäure.

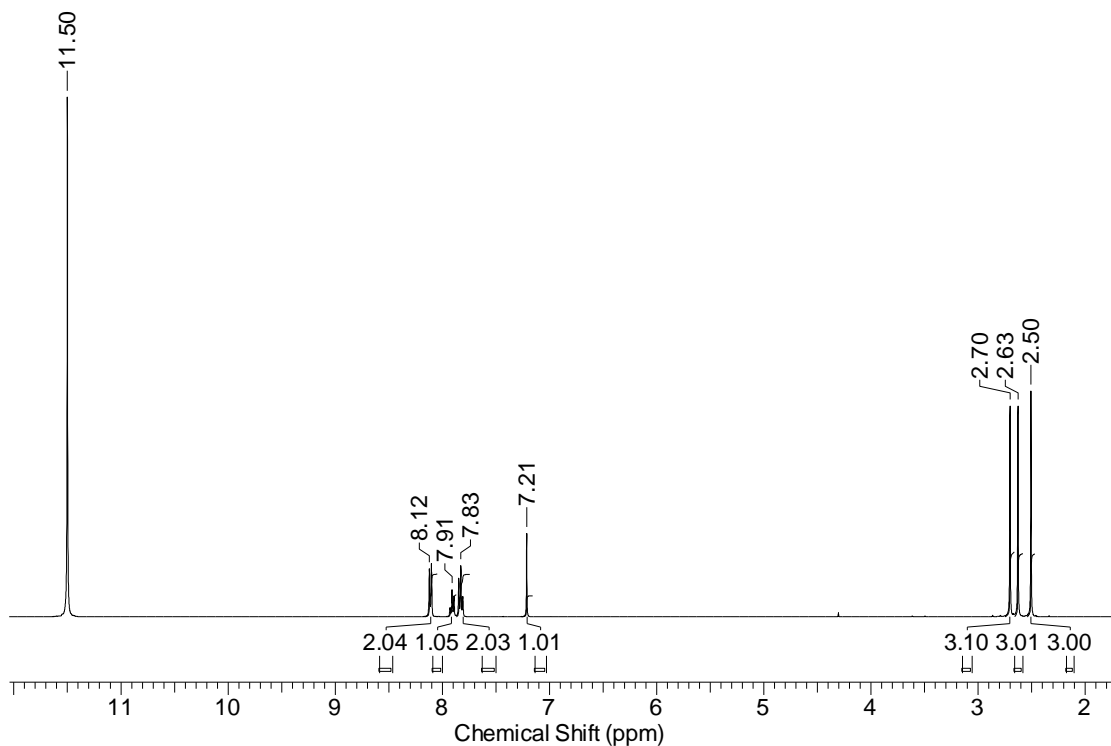
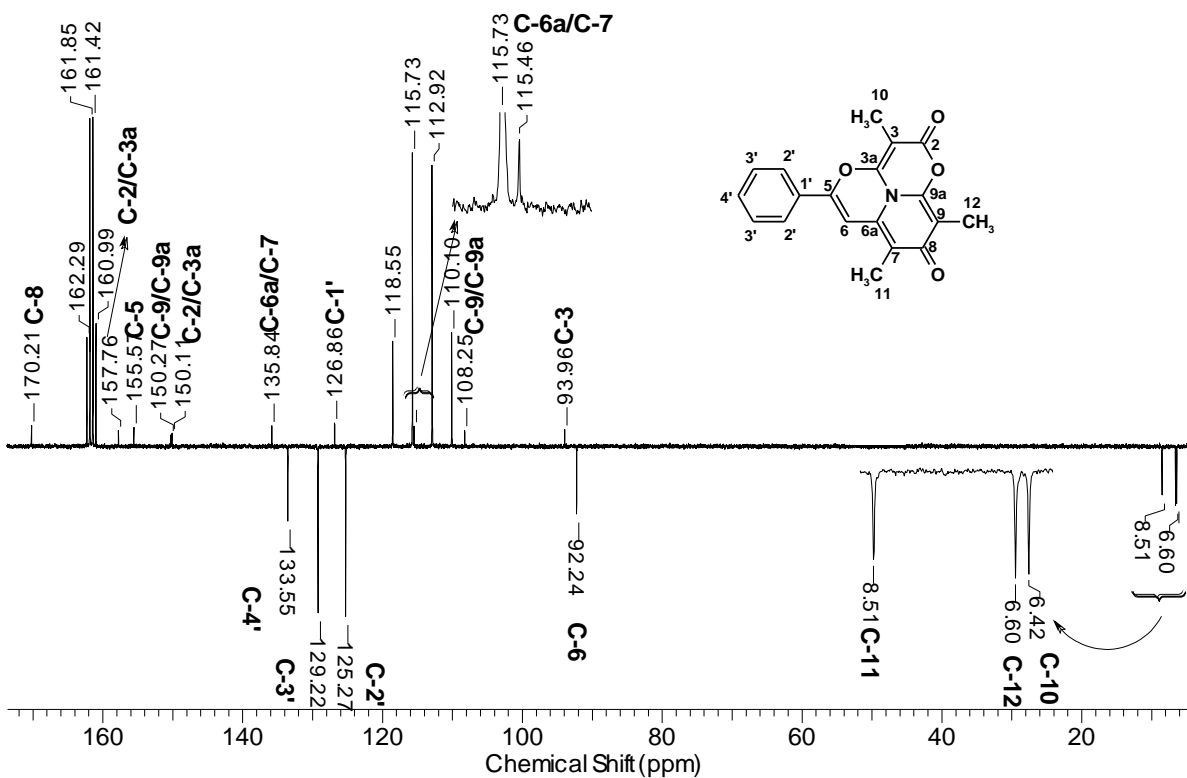
Im IR-Spektrum findet man die (C=O)-Absorptionsbanden für das Lacton bei 1754 cm⁻¹ und für das vinyloge Amid bei 1664 cm⁻¹ (s. Abb. 2-19).

Abb. 2-19: IR-Spektrum (KBr) von 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2H,8H-1,4-dioxa-9b-azaphenalen-2,8-dion (**18**)



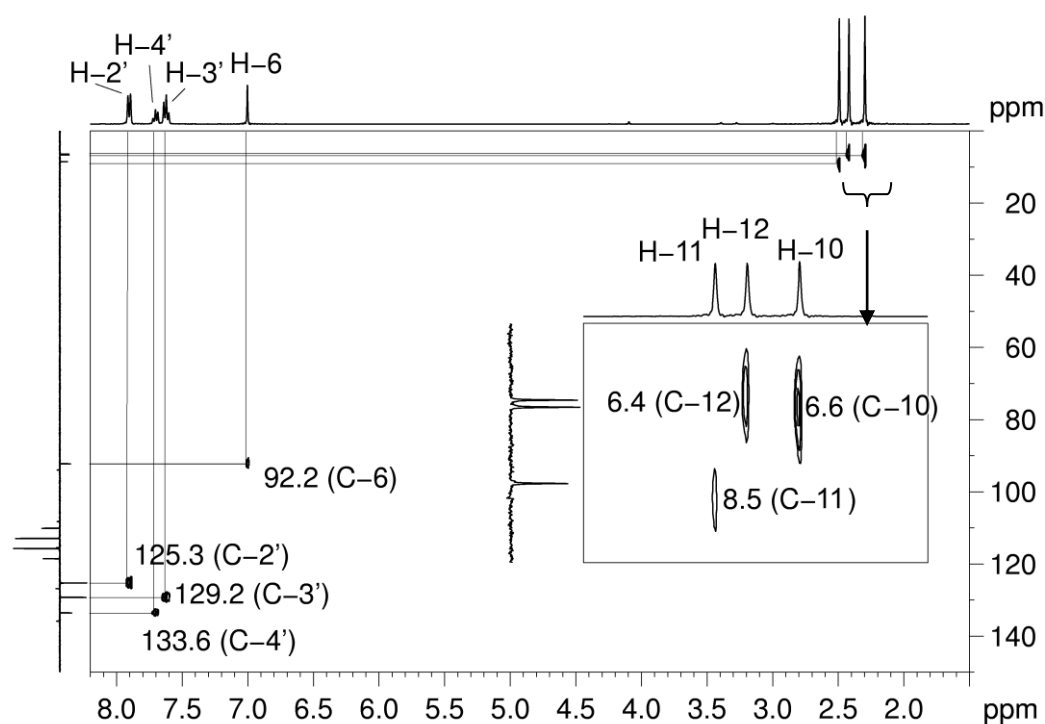
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (s. Abb. 2-20) von **18** erscheinen drei Singulets der Methylgruppen an C-3, C-7, C-9. Das Proton an C-6 des Azaphenalenringes tritt bei 7.21 ppm in Resonanz.

Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (s. Abb. 2-21) von **18** weist 17 getrennte Signale auf, wovon zehn Signale den quartären C-Atomen entstammen, deren Zuordnung weitgehend mit Hilfe von HSQC- und HMBC-Spektren möglich war.

Abb. 2-20: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **18** (CF_3COOD , 400 MHz)Abb. 2-21: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **18** (CF_3COOD , 100 MHz)

Die Kopplungen innerhalb von Verbindung **18** im $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrum werden aus Abb. 2-23 und 2-24 ersichtlich; die entsprechenden Zuordnungen gemäß des $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HSQC-Spektrums sind der Abbildung 2-22 zu entnehmen.

Abb. 2-22: $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HSQC-NMR-Spektrum von **18** (CF_3COOD , 400 MHz)



Im $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrum zeigt das Proton H-6 Kopplungen zu den Kohlenstoffatomen C-1', C-5, C-6a und C-7. Das Kohlenstoffatom C-1' lässt sich zuordnen, weil es noch mit den *m*-Protonen des Phenylring koppelt. Der tieffeldverschobene Kohlenstoff C-5 koppelt mit den orthoständigen Protonen des Phenylkerns; C-6a und C-7 zeigen auch Kopplungen zu den Methylprotonen H-11, jedoch kann eine eindeutige Zuordnung nur eingeschränkt getroffen werden. C-6a könnte wegen der Nachbarschaft zum Stickstoffatom bei tieferem Feld in Resonanz treten. Die Kopplung von C-8 im HMBC-Spektrum mit den Protonen der Methylgruppen H-11 und H-12 befindet sich in Übereinstimmung mit der Struktur von **18**.

Die Methylprotonen H-12 koppeln auch mit den Kohlenstoffatomen C-9a, C-9. Eine eindeutige Zuordnung ist hier allerdings wiederum nicht möglich. Das Resonanzsignal bei 108.3 ppm dürfte dem C-3 zugewiesen werden.

Die Protonen der Methylgruppe H-10 koppeln mit den Kohlenstoffatomen C-2, C-3 und C-3a. Die Positionen C-2 und C-3a lassen sich jedoch nicht sicher zuordnen. Das Kohlenstoffatom C-3 liegt vermutlich bei $\delta = 94.0$ ppm.

Abb. 2-23: Die Kopplungsverhältnisse von **18** im $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrum

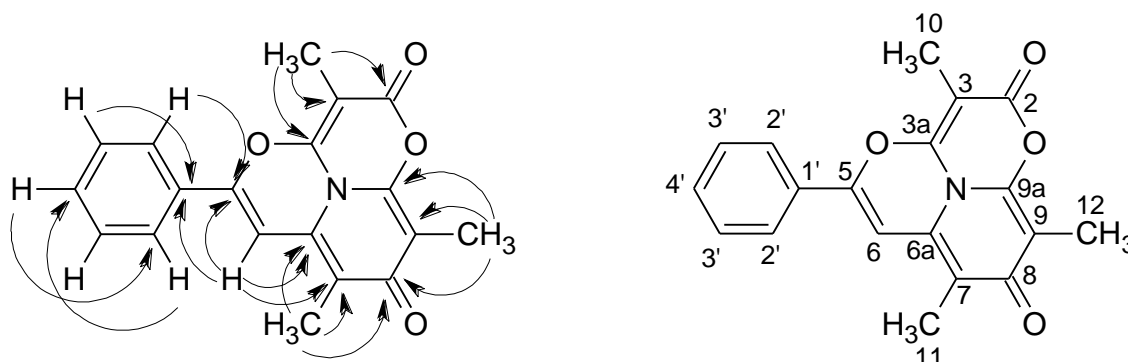
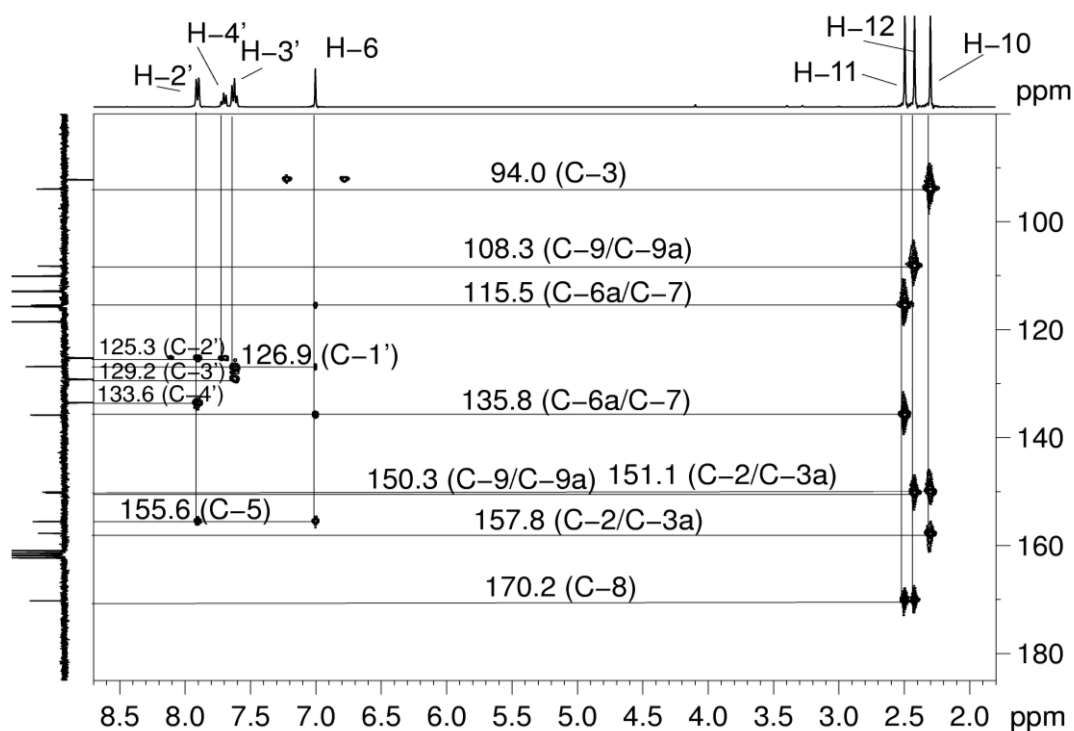
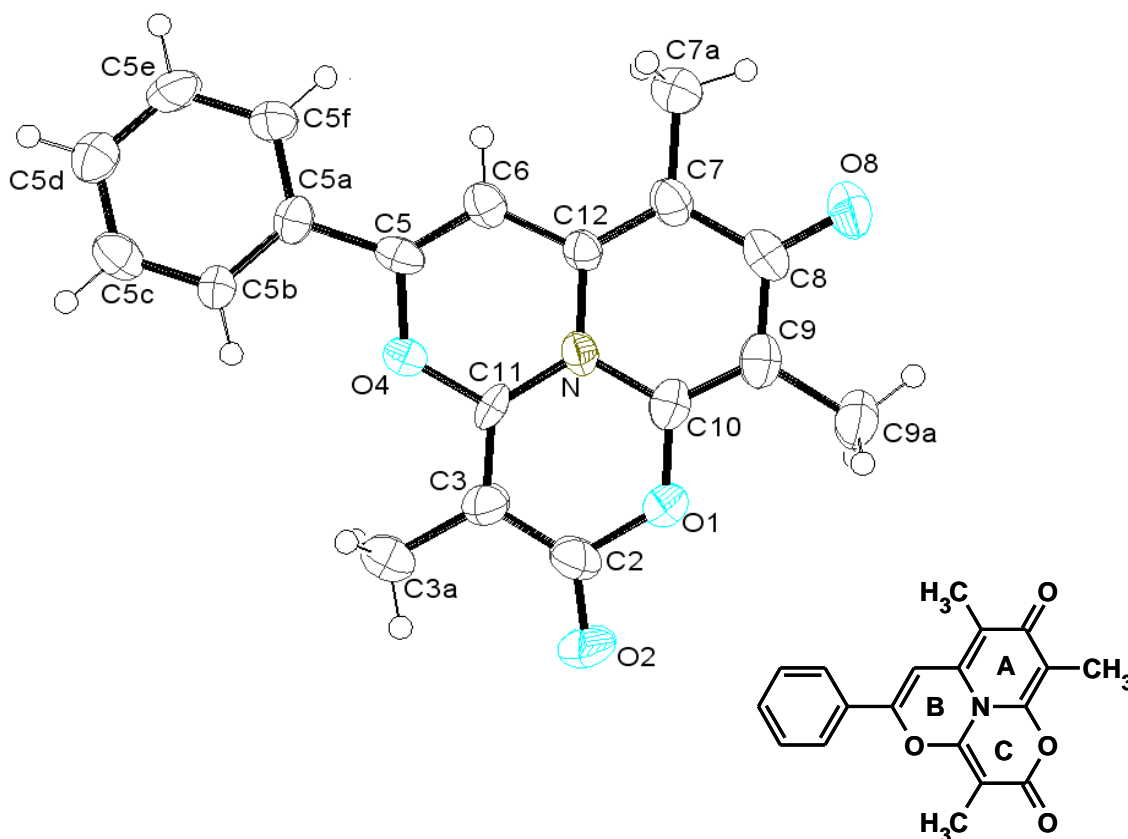


Abb. 2-24: $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-NMR Spektrum von **18** (CF_3COOD , 400 MHz)



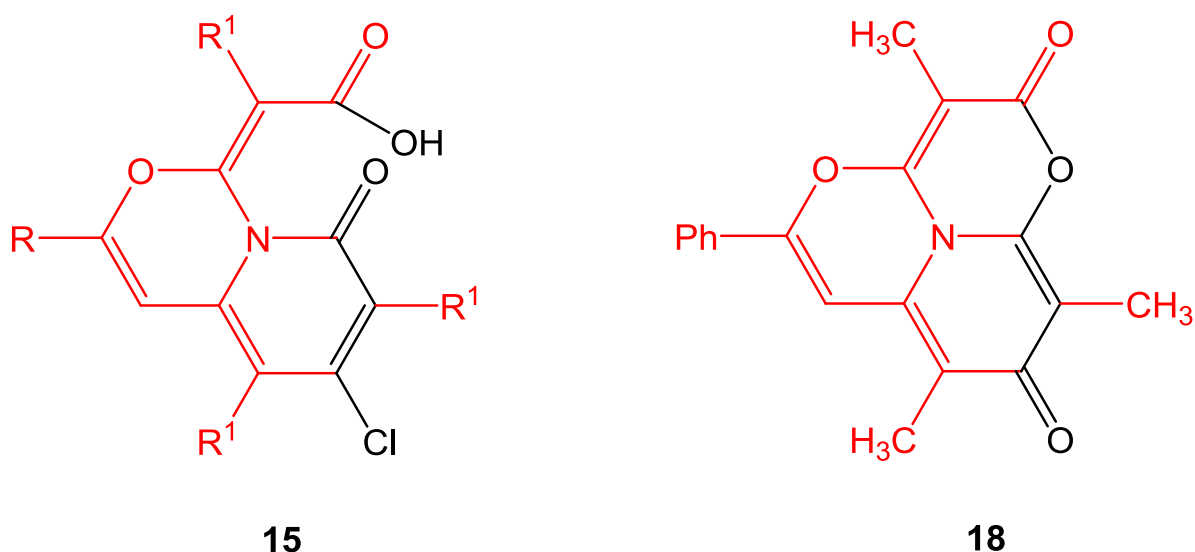
Da aufgrund der spektralen Daten keine zweifelsfreie Strukturzuordnung für den tricyclischen Körper **18** vorgenommen werden konnte, wurden von **18** zu diesem Zweck Kristalle gezüchtet (DMF, Umkristallisation) und mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse vermessen. Wie aus Abbildung 2-25 ersichtlich, ist der tricyclische Azaphenalenkörper nahezu planar angeordnet und besitzt die Konkav-Form. Der Diederwinkel zwischen den Flächen der Ringe A und B beträgt 2,0 Grad, zwischen B und C 2,8 Grad und A und C schließen einen Winkel von 3,6 Grad ein. Sämtliche Substituenten befinden sich nahezu in der Ebene des heterocyclischen Systems.

Abb. 2-25: Röntgenkristallstruktur von 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2H,8H-1,4-dioxa-9b-azaphenalen-2,8-dion (**18**)



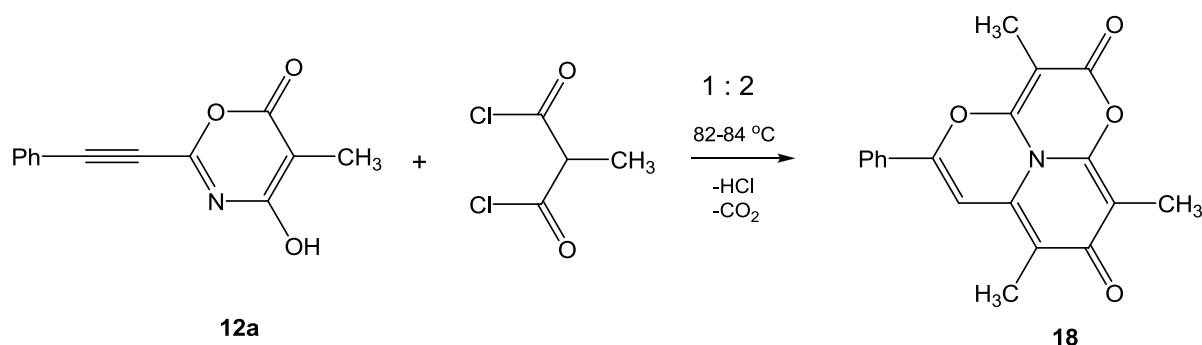
2.4.9 Überlegungen zur Bildungsweise der Verbindung **18**

Die Ähnlichkeit einiger Strukturelemente von **15** und **18** (s. Abb. 2-26) lässt auf eine verwandte Bildungsweise schließen, wozu nachfolgende Diskussion beitragen möge:

Abb. 2-26: Verwandte Strukturelemente in den Verbindungen **15** und **18**

Im Vergleich zur Synthese von **15** (s. Schema 2-17) wurde 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2*H*,8*H*-1,4-dioxa-9*b*-azaphenalen-2,8-dion (**18**) aus der Reaktion von 5-Methyl-4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6*H*-1,3-oxazin-6-on (**12a**) mit Methylmalonylchlorid hergestellt (Schema 2-21) - ein Indiz dafür, dass Typ **15** und Typ **18** einem Intermediat der Struktur **12** entstammen.

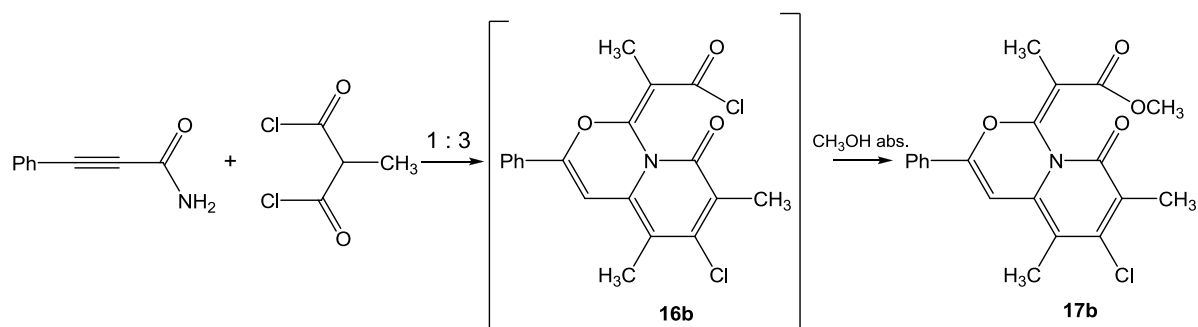
Schema 2-21: Reaktion von 5-Methyl-4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6*H*-1,3-oxazin-6-on (**12a**) mit Methylmalonylchlorid zu 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2*H*,8*H*-1,4-dioxa-9*b*-azaphenalen-2,8-dion (**18**)



Die Umkristallisation des 3,7,9-Trimethyl-5-aryl-2*H*,8*H*-1,4-dioxa-9*b*-azaphenalen-2,8-dion (**18**) erfolgte wegen dessen schlechter Löslichkeit aus Dimethylformamid bei 153 °C. Diese drastischen Bedingungen könnten die Ursache für eine spontane Cyclisierung von **15** zu **18** sein. Um diese Vermutung zu verifizieren, wurde der Versuch unternommen, das entsprechende Intermediat **15** zu isolieren. Bedauerlicherweise

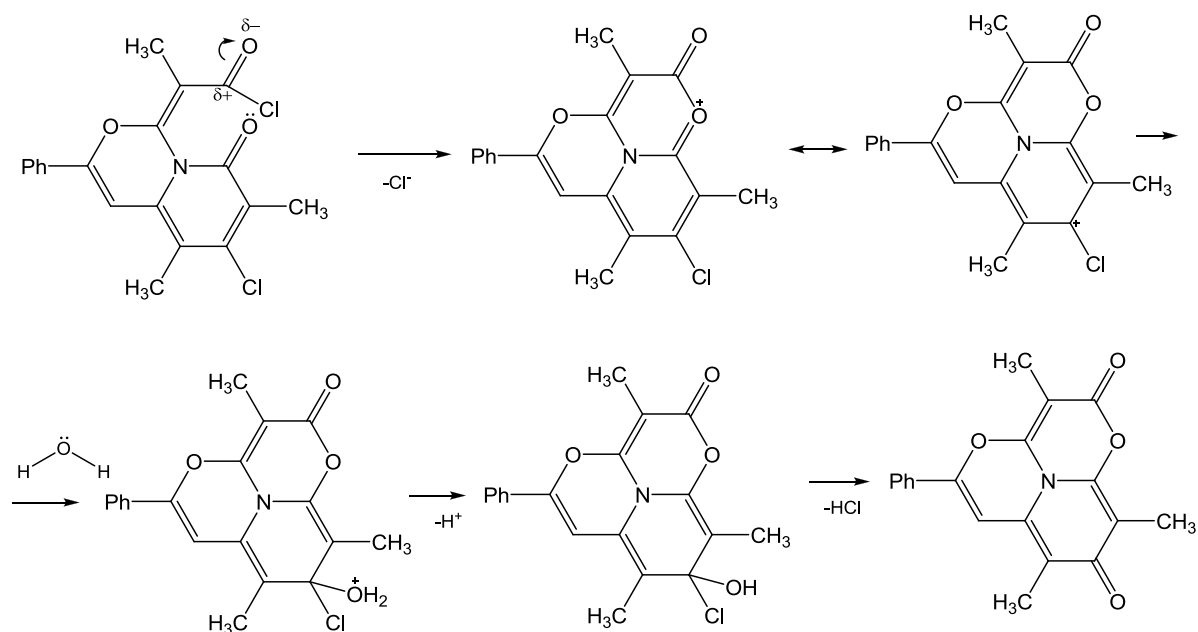
schlugen diese Versuche jedoch fehl, wobei allerdings (2*E*)-2-(6-Chlor-5,7-dimethyl-8-oxo-3-phenyl-8*H*-pyrido[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-yliden)propionyl-chlorid (**16b**) als Zwischenstufe von **18** nachgewiesen werden konnte. Das bei der Umsetzung von Phenylpropinamid (**3a**) mit Methylmalonylchlorid erhaltene Produkt wurde sofort mit absolutem Methanol ohne Zusatz von Schwefelsäure unter Rückfluss erhitzt, wobei der entsprechende Methylester **17b** in 75% Ausbeute (s. Schema 2-22) anfiel, was auf die primäre Entstehung des Säurechlorids **16b** verwies.

Schema 2-22: Reaktion von Phenylpropinamid mit Methylmalonylchlorid zu (2*E*)-2-(6-Chlor-5,7-dimethyl-8-oxo-3-phenyl-8*H*-pyrido[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-yliden)-propanoylchlorid (**16b**) und Methanolyse zu (2*E*)-2-(6-Chlor-5,7-methyl-8-oxo-3-phenyl-8*H*-pyrido[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-yliden)propionsäuremethylester (**17b**)



Der in Schema 2-23 skizzierte Reaktionsmechanismus von 3,7,9-Trimethyl-5-aryl-2*H*,8*H*-1,4-dioxa-9*b*-azaphenalen-2,8-dion (**18**) erscheint mir auf der Grundlage der o.g. Befunde deshalb als plausibel.

Schema 2-23: Möglicher Mechanismus der Reaktion von **16b** zu 3,7,9-Trimethyl-5-aryl-2H,8H-1,4-dioxo-9b-azaphenalen-2,8-dion (**18**).



2.4.10 Methylierung von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (**15**) mit Diazomethan

Um die Struktur von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuremethylestern (**17**) zu sichern, wurden die entsprechenden Ester auch auf einem alternativen Weg synthetisiert.

Die Umsetzung von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (**15a,b,d,i**) mit einer Lösung von Diazomethan in Diethylether bei Raumtemperatur lieferte dabei die Methylester **17a,c-i** in nahezu quantitativer Ausbeute (Schema 2-24).

Schema 2-24: Methylierung von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (**15**) mit Diazomethan zu **17**

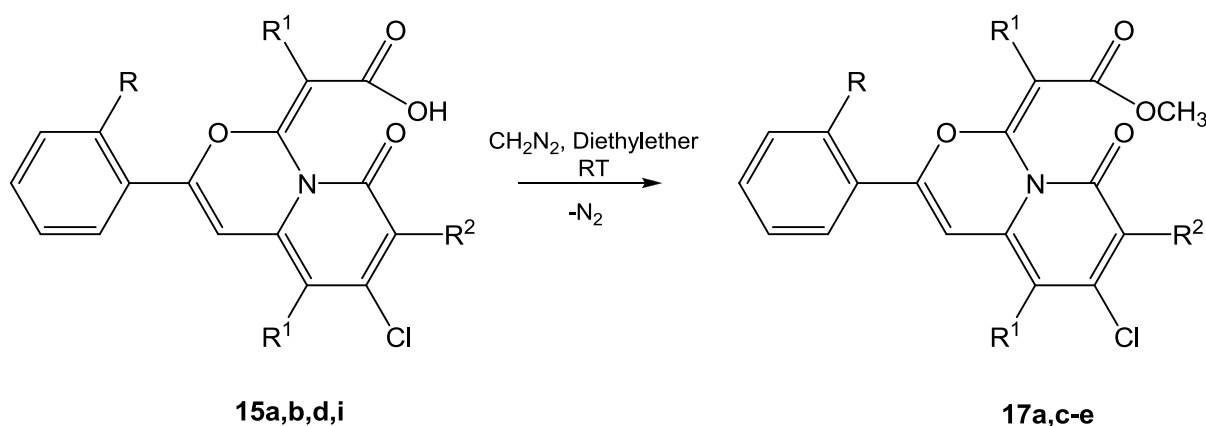


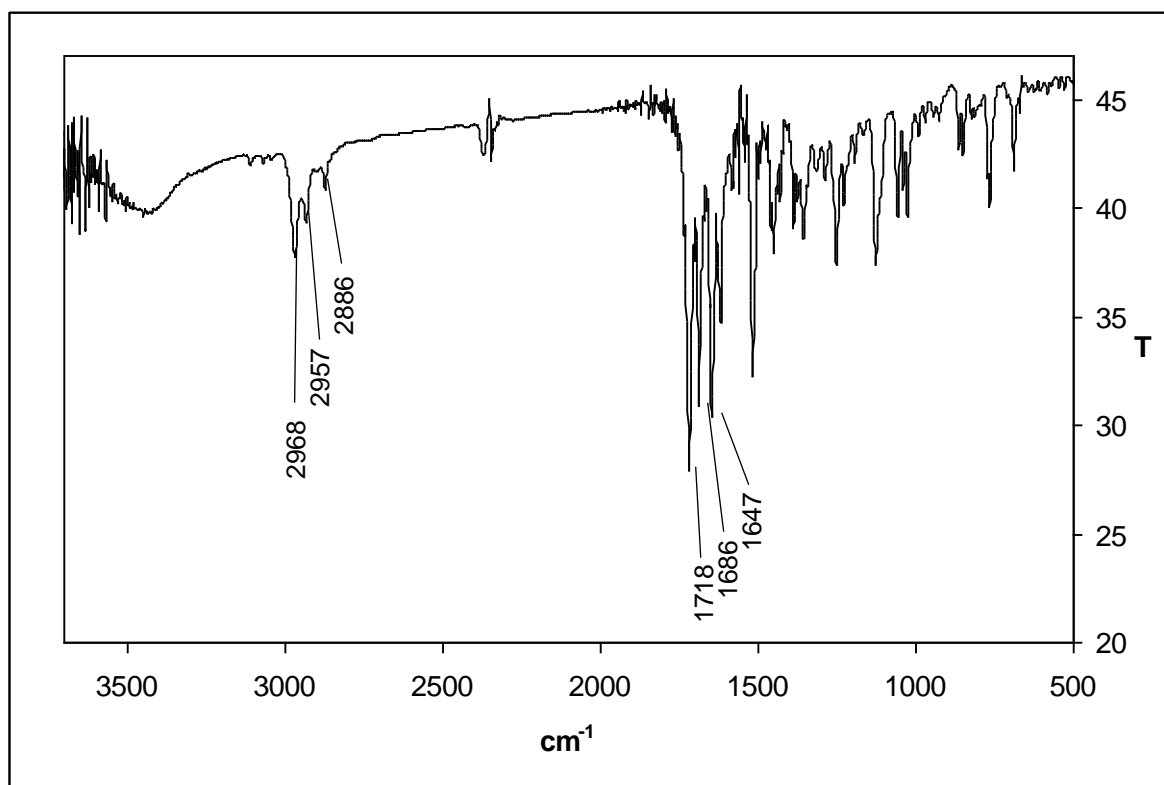
Tabelle 2-6: Hergestellte (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido-[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuremethylester (**17a,c-e**)

17	R	R¹	R²	Ausbeute [%]
a	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	91
c	2-Cl	CH ₃	CH ₃	92
d	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	95
e	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	90

2.4.11 Eigenschaften von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuremethylestern (**17**)

Bei den (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuremethylestern (**17a-e**) handelt es sich um gelbe, kristalline Substanzen. Die Verbindungen haben einen scharfen Schmelzpunkt und sind im IR-Spektrum durch zwei starke Absorptionsbanden im Bereich der Carbonylvalenzschwingungen charakterisiert. Die Absorption der (C=O)-Gruppe des Esters ist bei 1710-1720 cm⁻¹ zu erkennen, die (C=O)-Gruppe der Lactamgruppierung zwischen 1675 und 1690 cm⁻¹ (Abb. 2-27).

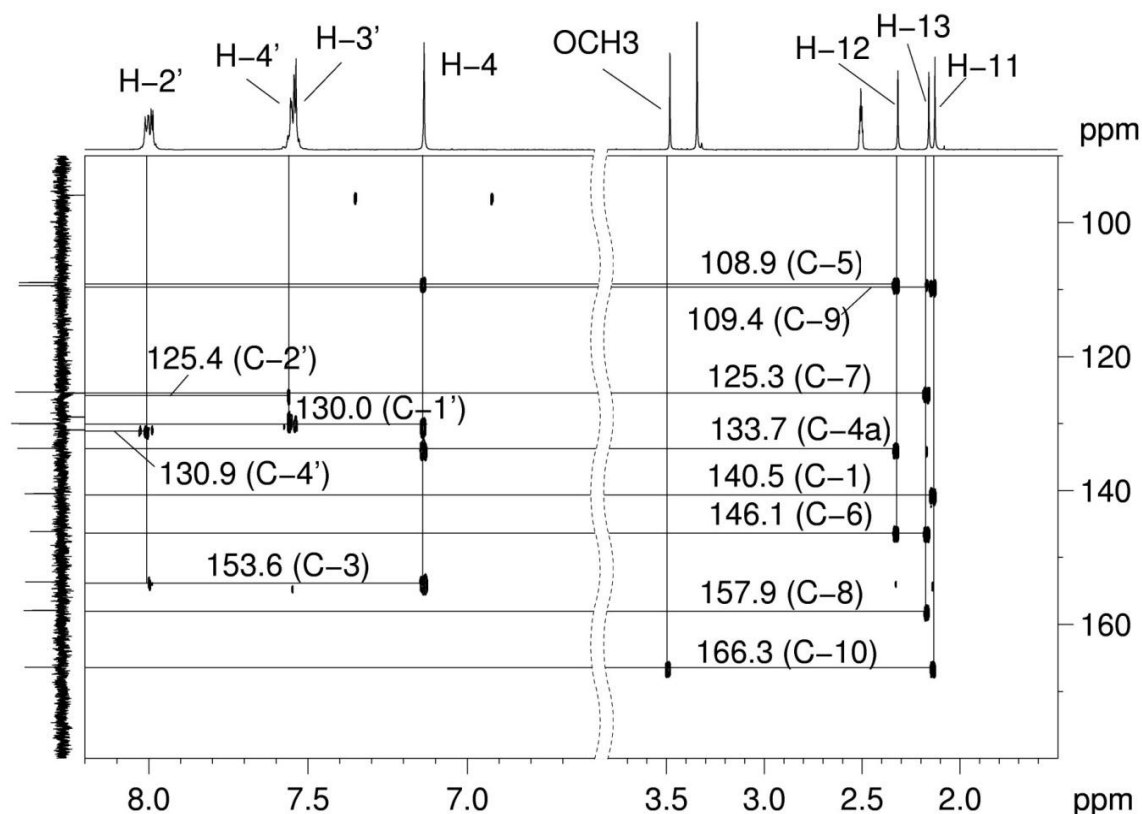
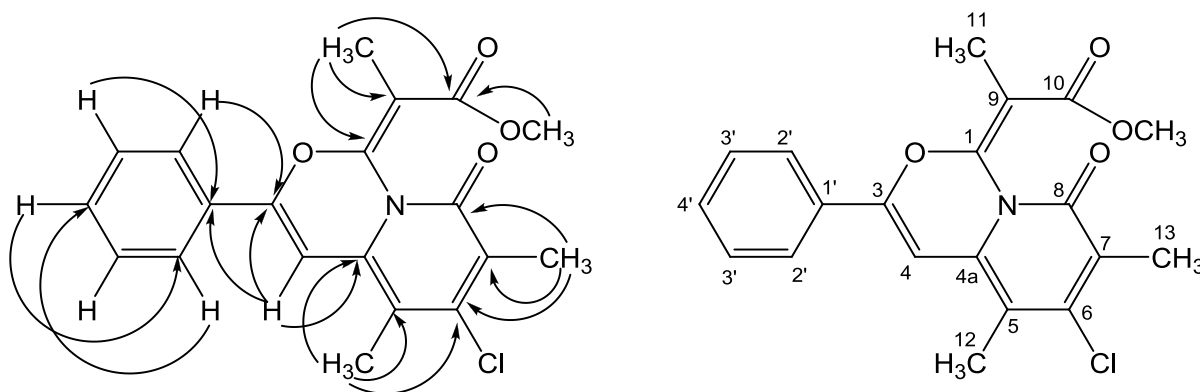
Abb. 2-27: IR-Spektrum (KBr) von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-diethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)butansäure-methylester (**17a**)



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **17b**¹ (s. Abb. 2-28) beobachtet man drei Resonanzsignale (2.12, 2.16 und 2.31 ppm) für die drei Methylgruppen, eine für die Methoxygruppe (3.48 ppm) und im olefinischen Bereich die aromatischen Protonen bei 8.00 ppm (m, 2H, *o*-CH-Ph), 7.55 ppm (m, 3H, *o*- und *p*-CH-Ph) und 7.12 ppm (s, 1H, H-6).

Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **17b** zeigt die erwarteten Resonanzsignale der zehn quartären Kohlenstoffatome. Mit Hilfe eines [$^1\text{H},^{13}\text{C}$]-HMBC-Spektrums (s. Abb. 2-28 und Abb. 2-29) von **17b** war eine exakte Zuordnung aller Resonanzsignale im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum möglich (s. Tab. 2-7).

¹ Zur Synthese der Verbindung **17b** siehe Abschnitt 2.4.9 bzw. Schema 2-22.

Abb. 2-28: $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-NMR Spektrum von **17b** (DMSO- d_6 , 400 MHz)**Abb. 2-29:** Die Kopplungsverhältnisse von **17b** im $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrum

Anmerkungen zum $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrum:

- Die Protonen der Methoxygruppe zeigen eine Kopplung über das Sauerstoffatom zum Kohlenstoffatom C-10, welches auch mit den Methylprotonen H-11 koppelt.
- Außerdem koppeln die Methylprotonen H-11 mit den Kohlenstoffatomen C-1 und C-9. Hier ist eine sichere Zuordnung nur im Vergleich mit dem $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrum

von **17a** möglich. Die Methylprotonen und Methinprotonen der Ethylgruppe weisen eine Kopplung zu C-9 auf (Abb. 2-30 A).

- Das Kohlenstoffatom C-6 lässt sich über die Kopplungen mit den Methylprotonen H-12 und H-13 nachweisen.
- Das Proton H-4 zeigt Kopplungen zu den Kohlenstoffatomen C-1', C-3, C-4a und C-5. Das Kohlenstoffatom C-1' lässt sich zuordnen, weil es noch mit den *m*-Protonen des Phenylrings koppelt. Der tieffeldverschobene Kohlenstoff C-3 koppelt auch mit den orthoständigen Protonen des Phenylkerns. Die Protonen C-4a und C-5 zeigen Kopplungen zu den Methylprotonen H-12, jedoch kann eine Zuordnung wieder nur im Vergleich mit dem [$^1\text{H},^{13}\text{C}$]-HMBC-Spektrum von **16a** getroffen werden (Abb. 2-30 B).
- Analog wurden die Kohlenstoffatome C-7 und C-8, welche mit Methylprotonen H-13 koppeln, durch das [$^1\text{H},^{13}\text{C}$]-HMBC-Spektrum der Struktur **17a** unterschieden (Abb. 2-30 B).

Abb. 2-30: Die Kopplungsverhältnisse von **17a** im [$^1\text{H},^{13}\text{C}$]-HMBC-Spektrum

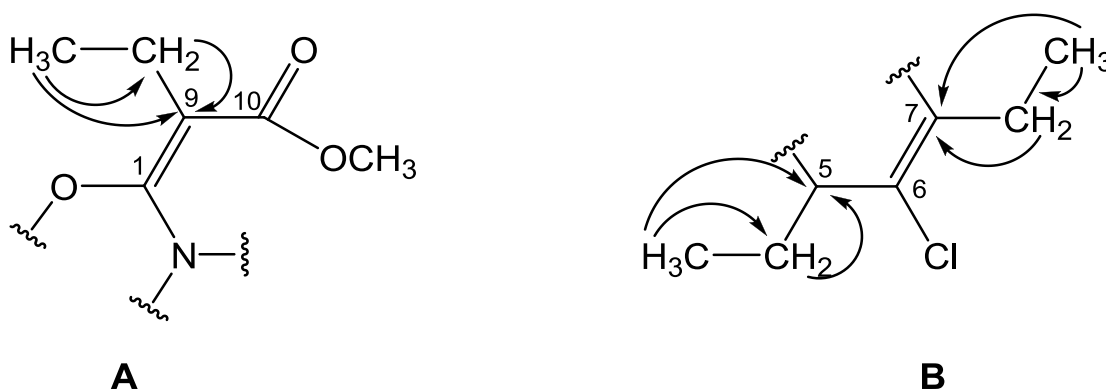
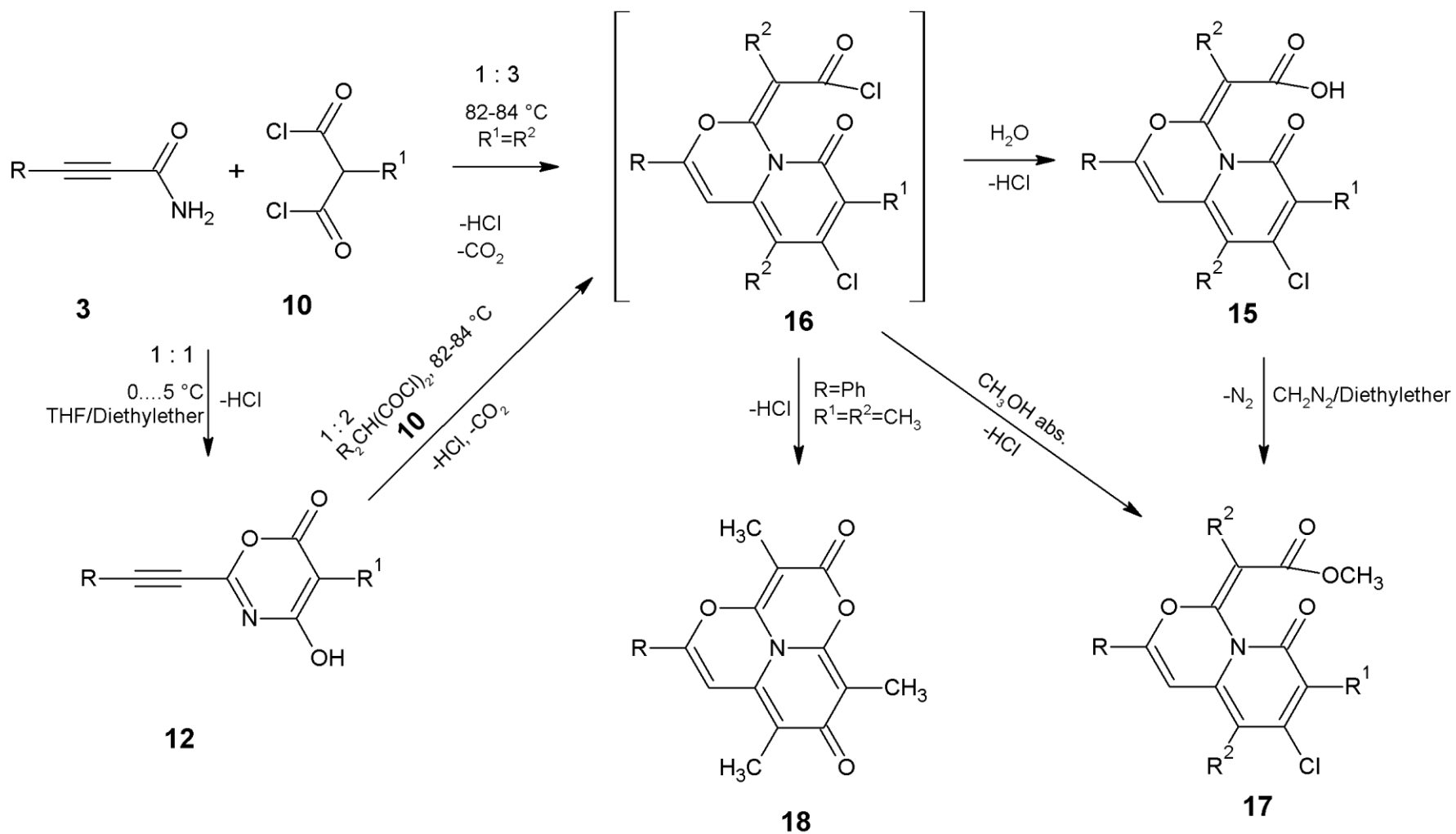


Tabelle 2-7: Zuordnung der NMR-Signale von (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dimethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)butansäure (**17b**)

Nr.	¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) In ppm bei 100 MHz	C-Atom	Strukturelement	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) in ppm bei 400 MHz
1	12.6 p	C-11	-CH ₃	3H, 2.12 s
2	14.1 p	C-12	-CH ₃	3H, 2.31 s
3	14.8 p	C-13	-CH ₃	3H, 2.16 s
4	51.5 p		-OCH ₃	3H, 3.48 s
5	95.9 tert	C-4	-CH=	1H, 7.12 s
6	108.9 quart	C-5	>C=	
7	109.4 quart	C-9	>C=	
8	125.3 quart	C-7	>C=	2H, 8.00 d
9	125.4 tert	C-2'	-CH=	2H, 7.55 m
10	129.0 tert	C-3'	-CH=	1H, 7.55 m
11	130.0 quart	C-1'	>C=	
12	130.9 tert	C-4'	-CH=	
13	133.7 quart	C-4a	(N)>C=	
14	140.5 quart	C-1	(N)(O)>C=	
15	146.1 quart	C-6	(Cl)>C=	
16	153.6 quart	C-3	(O)>C=	
17	157.9 quart	C-8	(N)>C=O	
18	166.3 quart	C-10	(O)>C=O	

Schema 2-25 zeigt die Vielfalt der Produkte aus den Umsetzungen der Arylpropinamide **3** mit monosubstituierten Malonylchloriden: Abhängig von den Reaktionsbedingungen und der Natur der Edukte resultieren 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-one (**12**), (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (**15**), deren Methylester (**17**) sowie 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2H,8H-1,4-dioxa-9b-azaphenalen-2,8-dion (**18**).

Schema 2-25: Produkte der Umsetzungen von Arylpropinamiden **3** mit monosubstituierten Malonylchloriden.



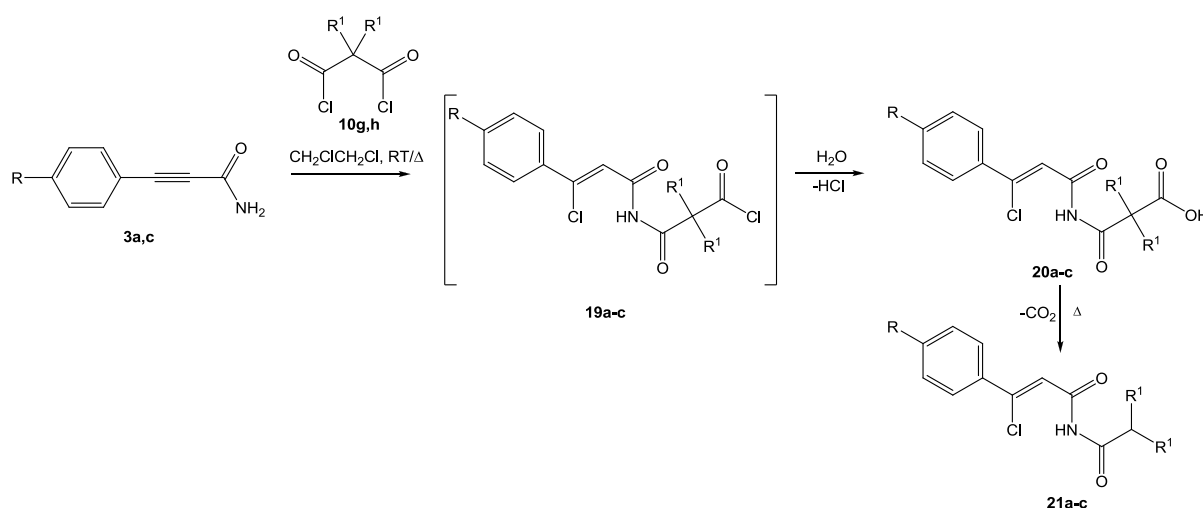
2.5 Umsetzung von Arylpropinamiden mit disubstituierten Malonylchloriden

2.5.1 Synthese von 3-[[*(2Z)*-3-Chlor-3-arylprop-2-enoyl]amino]-2,2-dialkyl-3-oxopropansäuren (**20**) und deren Derivaten

Wie im Abschnitt 2.1 geschildert, zeigen disubstituierte Malonylchloride, welche nicht intermediäre Ketene ausbilden können, gegenüber aromatischen Carboxamiden eine geringere Reaktivität als das unsubstituierte und monosubstituierte Malonylchlorid.

Aus den von mir vorgenommenen Umsetzungen disubstituierter Malonylchloride mit Arylpropinamiden (**3a,c**) resultierte stets ein lineares Produkt, das keine Dreifachbindung enthielt und dem die Konstitution **20** zuzuordnen ist (s. Schema 2-26, Tabelle 3-8). Allerdings ließ sich **20** infolge leicht eintretender Decarboxylierung zu **21** nicht in analysenreiner Form gewinnen¹.

Schema 2-26: Synthese von 3-[[*(2Z)*-3-Chlor-3-arylprop-2-enoyl]amino]-2,2-dialkyl-3-oxopropansäuren (**20**) und dessen Decarboxylierung zu **21**.



¹ Die Abspaltung von Kohlenstoffdioxid wurde auch beim Erhitzen der 3-[[*(2Z)*-3-Chlor-3-arylprop-2-enoyl]amino]-2,2-dialkyl-3-oxopropansäuren (**20**) über die Schmelztemperatur beobachtet.

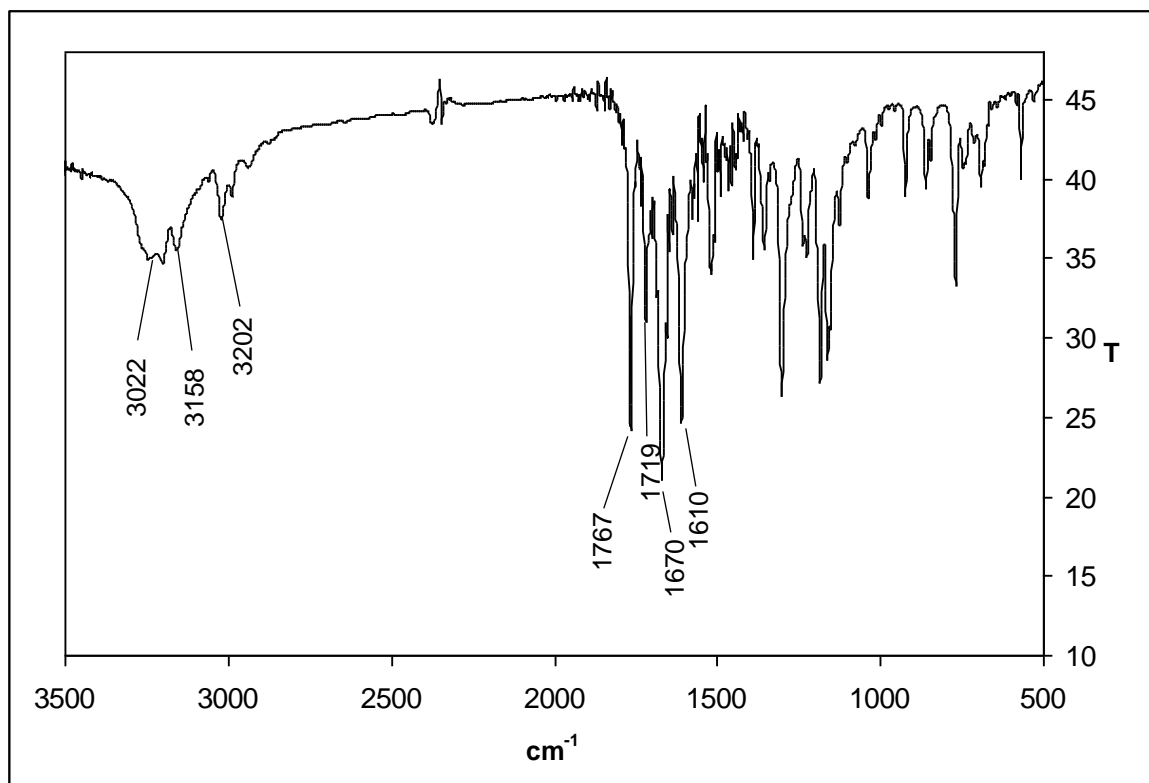
Tabelle 2-8: Hergestellte 3- $\{[(2Z)$ -3-Chlor-3-arylprop-2-enoyl]amino $\}$ -2,2-dialkyl-3-oxopropansäuren (**20**) und (2Z)-3-Chloro-N-(2-alkylalkanoyl)-3-arylprop-2-enamide (**21**)

20, 21	R	R ¹	Ausbeute [%]	
			20	21
a	H	CH ₃	76	90
b	4-Cl	CH ₃	74	87
c	H	CH ₂ CH ₃	0 ¹	55

2.5.2 Eigenschaften der hergestellten 3- $\{[(2Z)$ -3-Chlor-3-arylprop-2-enoyl]amino $\}$ -2,2-dialkyl-3-oxopropansäuren (**20**) und deren Derivate

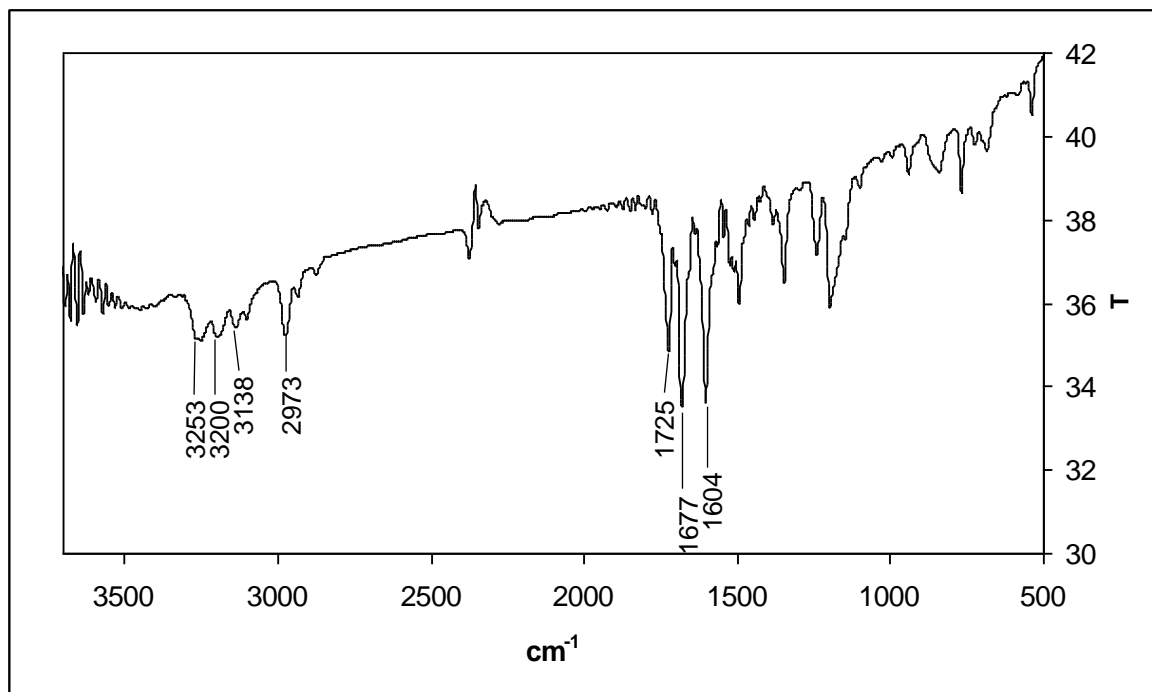
Die Verbindungen **20** und **21** sind farblose Kristalle, die in den IR-Spektren zwei ausgeprägte (C=O)-Absorptionsbanden zwischen 1800 und 1720 cm⁻¹ (Abb. 2-31 und 2-32) aufweisen; für **20a,b** beobachtet man darüber hinaus eine weitere (C=O)-Bande der Carboxylgruppe bei 1760-1770 cm⁻¹ (Abb. 2-31).

Abb. 2-31: IR-Spektrum (KBr) von 3- $\{[(2Z)$ -3-Chlor-3-phenylprop-2-enoyl]amino $\}$ -2,2-dimethyl-3-oxopropansäure (**20a**)

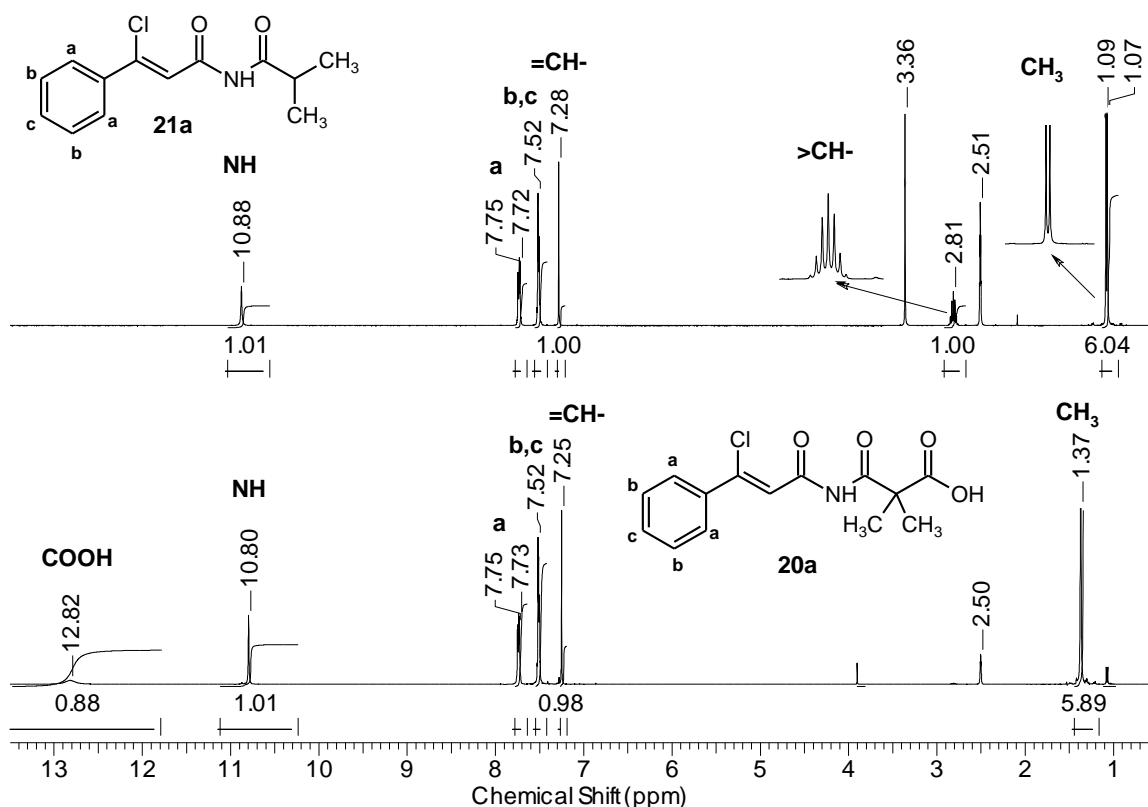


¹ Die 2- $\{[(2Z)$ -3-Chlor-3-phenylprop-2-enoyl]carbamoyl $\}$ -2-ethylbutansäure **20c** konnte infolge seiner großen Labilität nicht isoliert werden.

Abb. 2-32: IR-Spektrum (KBr) von (2Z)-3-Chlor-N-(2-methylpropanoyl)-3-phenylprop-2-enamid (**21a**)

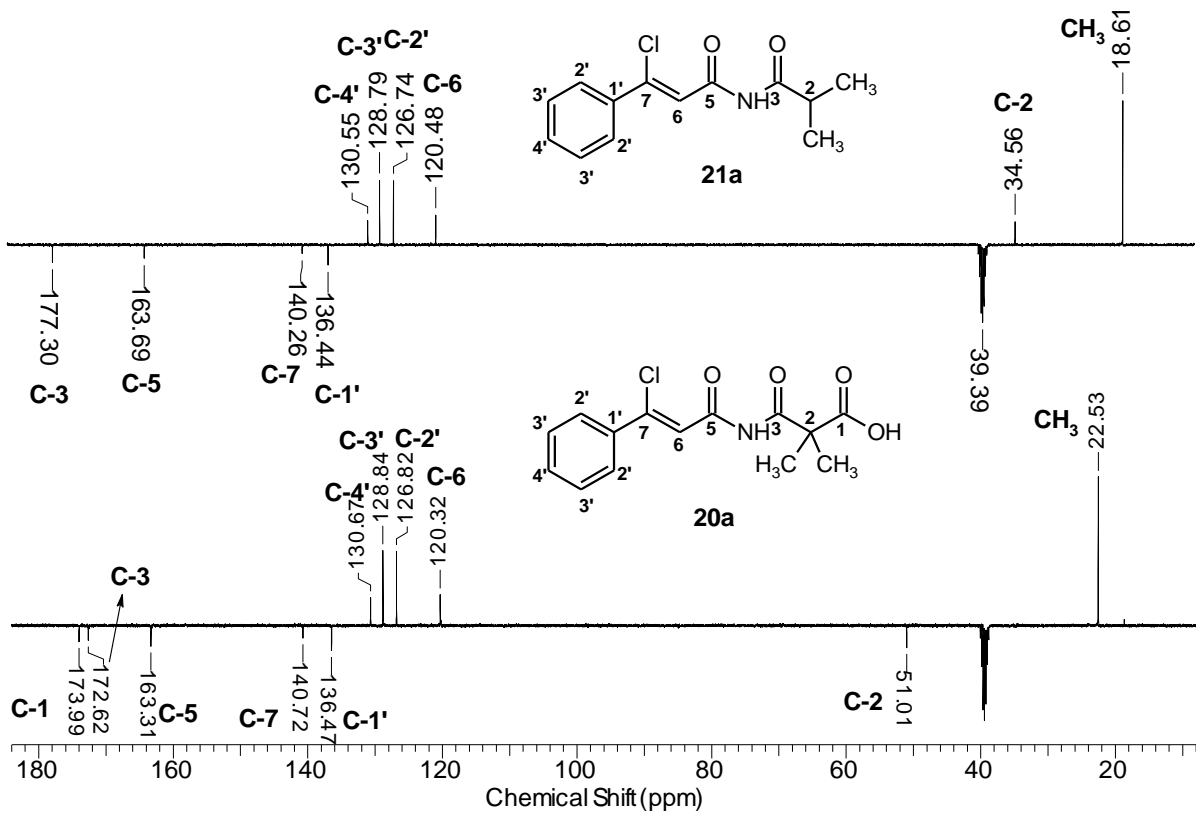


Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der in DMSO gelösten Verbindung **20a** zeigt für die beiden Methylgruppen ein Resonanzsignal (s) bei 1.37 ppm und für die aromatischen Protonen Signale bei 7.73, 7.52 und 7.25-7.28 ppm. Beim tieferen Feld beobachtet man Signale bei 10.88 ppm für die (NH)-Gruppe und bei 12.82 ppm für die (OH)-Gruppe. Letzteres verschwindet im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **21a**. Stattdessen wird ein Multiplett bei 2.81 ppm für das Methinproton registriert (Abb. 2-33).

Abb. 2-33: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **21a** und **20a** (DMSO-d_6 , 400 MHz)

In den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **20a,b** und **21a-c** (s. Abb. 2-33) findet man die Resonanzsignale der Methyl-C-Atome (bei 22.5 ppm und bei 18.6 ppm bzw.) und des „C-2“-Atoms¹ (quartär für **20** bei 51.0 ppm und tertiär für **21** bei 34.6 ppm) und der Doppelbindung (120 und 141 ppm). Die Resonanzsignale für Carbonyl-C-5¹ bzw. Carbonyl-C-3¹ erscheinen bei 163 ppm bzw. zwischen 172 und 178 ppm. Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **20a** zeigt darüber hinaus auch das Resonanzsignal der Carboxylgruppe, welches in den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren von Struktur **21** fehlt. Die Zuordnung der C-Atome erfolgte wiederum mit Hilfe der entsprechenden $[\text{}^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektren.

¹ Die hier aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit vorgenommene Nummerierung der Strukturen **20** und **21** in der Abbildung 2-31 entspricht nicht der IUPAC-Nomenklatur.

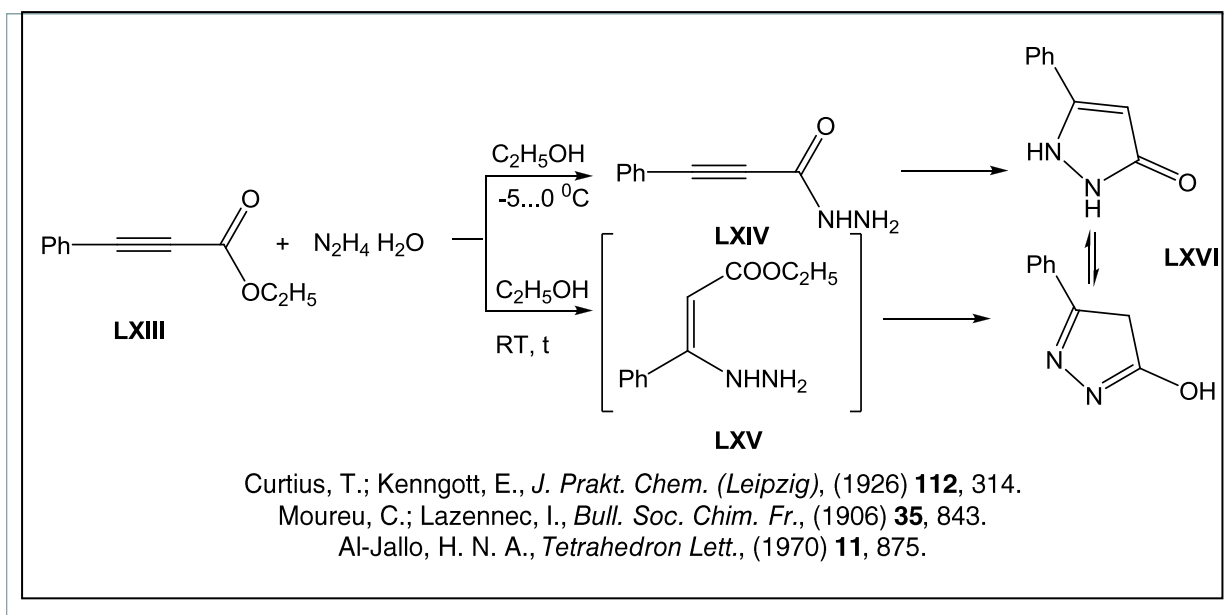
Abb. 2-33: ^{13}C -NMR-Spektren von **21a** und **20a** ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz)

3 Umsetzungen der Arylpropinhydrazide mit Malonylchloriden

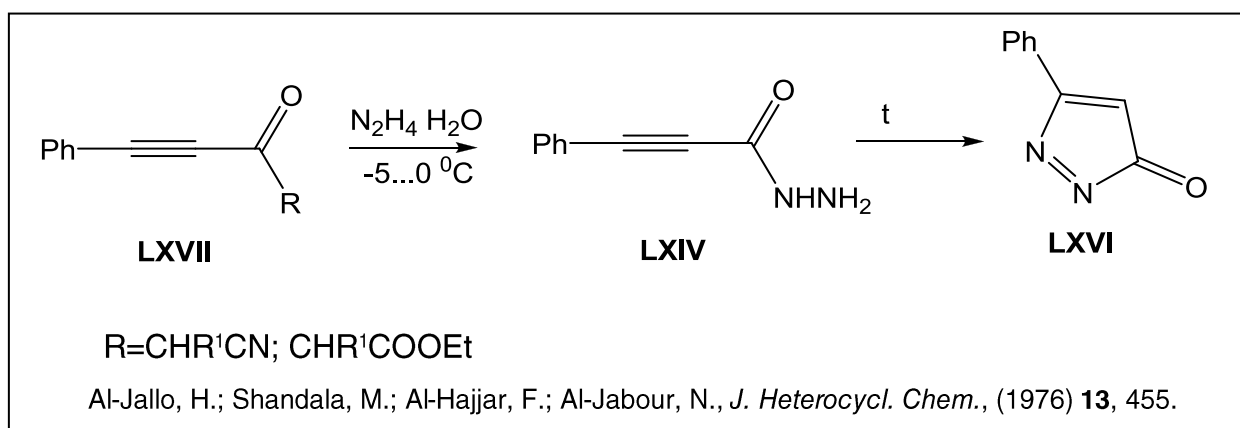
3.1 Darstellung von Arylpropinhydraziden (22)

Nach den zuvor geschilderten Untersuchungen zur Reaktion von Arylpropinamiden (3) mit Malonylchloriden interessierte mich anschließend auch das Reaktionsverhalten der betreffenden Phenylpropinhydrazide (22a,b), für welche aufgrund der beiden reaktiven Stickstoffatome ebenfalls mit der Ausbildung interessanter heterocyclischer Systeme zu rechnen war.

Phenylpropinsäurehydrazid (LXIV), das leicht zum Pyrazolonderivate cyclisiert, wurde erstmals von *Curtius* und *Kenngott* im Jahre 1926 aus der Umsetzung von Phenylpropinsäureethylester (LXIII) mit Hydrazinhydrat erhalten^[110]. Nach Untersuchungen von *Hikman* und *Al-Jallo*^[111] vollzieht sich die Bildung von LXVI bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur entsprechend der in Schema 3-1 dargestellten Reaktionsfolge über ein intermediäres Enhydrazin (LXV), während bei erniedrigter Temperatur das primär gebildete Hydrazid zum Pyrazolon^[112] (LXVI) cyclisiert (s. Schema 3-1).

Schema 3-1: Reaktion von Phenylpropinsäureethylester (**LXIII**) mit Hydrazinhydrat

Ein alternativer Syntheseweg zu **LXIV** wurde von *Al-Jallo et al.* in der Umsetzung von β -Ketocyaniden oder β -Ketoestern mit Hydrazinhydrat gefunden^[113] (Schema 3-2).

Schema 3-2: Herstellung von Phenylpropinsäurehydraziden (**LXIV**) aus β -Ketocyaniden oder β -Ketoestern (**LXVII**)

Die von mir untersuchten Arylpropinhydrazide (**22a,b**) wurden durch Reaktion von Phenylpropinsäureethylester und Hydrazinhydrat in Ethanol bei -5 bis 0 °C in 82 bzw. 75% Ausbeute gewonnen und unmittelbar nach ihrer Isolierung - wie nachfolgend geschildert - weiter umgesetzt.

Schema 3-3: Herstellung der Arylpropinhydrazide (**22a-b**) durch Hydrazinolyse von **2a,c**

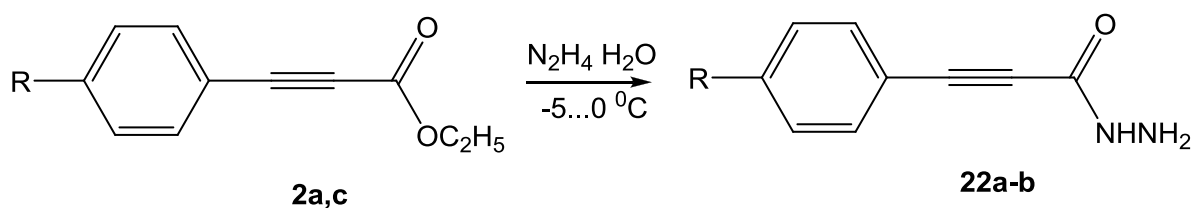


Tabelle 3-1: Hergestellte Arylpropinsäurehydrazide (**22**)

22	R	Ausbeute [%]
a	H	82
b	Cl	75

Die IR-Spektren von **22** zeigen eine (C=O)-Bande bei 1660-1675 cm⁻¹, die (C≡C)-Valenzschwingung bei 2210-2220 cm⁻¹ sowie die (NH₂)- und (NH)-Valenzschwingungen bei 3300 und 3340 cm⁻¹.

3.2 Umsetzung von Arylpropinhydraziden mit mono- und unsubstituierten Malonylchloriden

3.2.1 Synthese von Pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-onen (**24**)

Wurden die Arylpropinhydrazide (**22a,b**) mit mono- und unsubstituierten Malonsäuredichloriden in Dichlorethan oder THF unter Rückfluss erhitzt, so resultierten feinkristalline Produkte, deren IR-Spektren insbesondere durch das Fehlen einer (C≡C)-Valenzschwingung auffielen.

Auf der Grundlage sämtlicher analytischer Befunde (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, Elementaranalyse) konnte den fraglichen Reaktionsprodukten die Konstitution eines Pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-ons (**24a-g**), welches ein Tautomerengleichgewicht **24 A** und **24 B** ausbilden kann, zugeordnet werden.

Schema 3-4: Reaktion von Arylpropinhydraziden (**22a,b**) mit Malonylchloriden zu Pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-onen (**24a-h**)

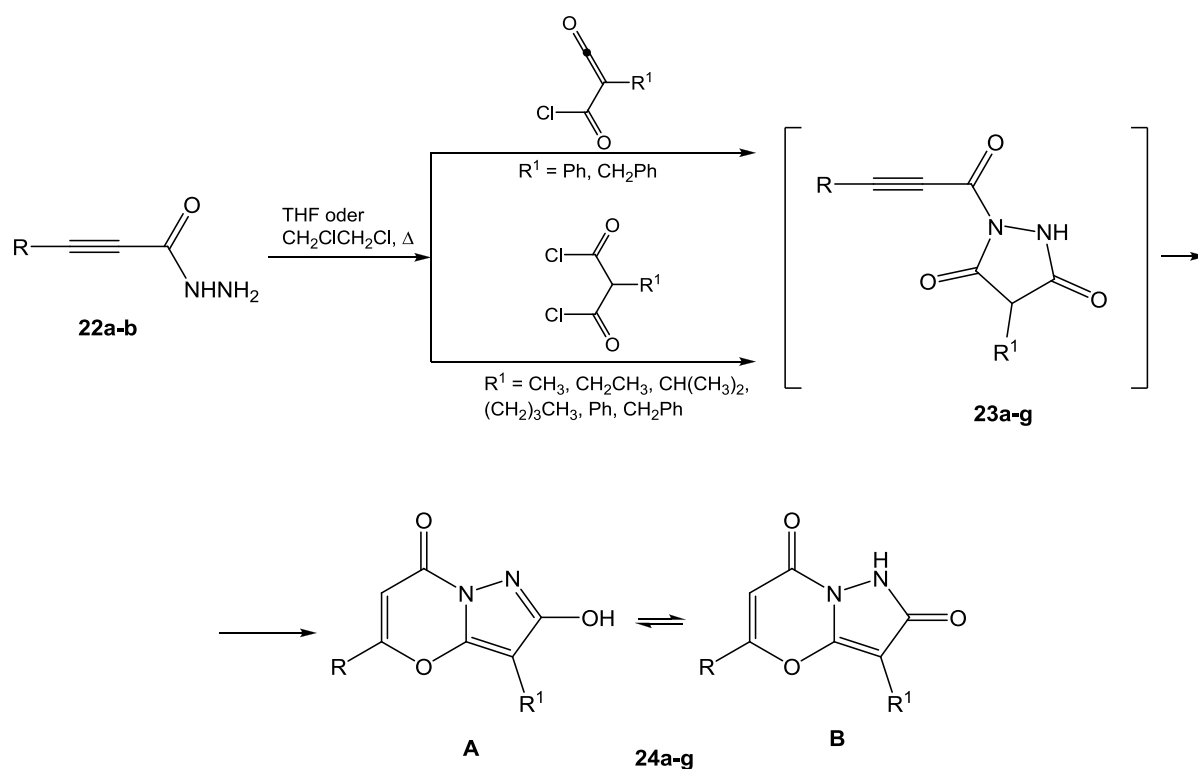


Tabelle 3-2: Hergestellte Pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-one (**24a-h**)

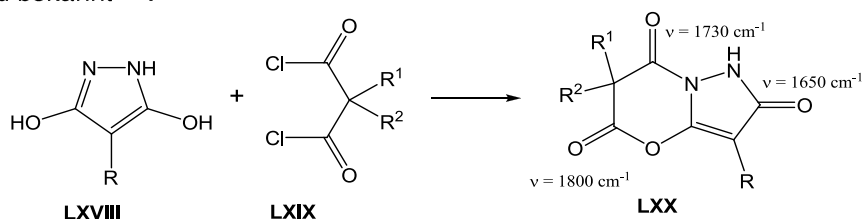
24	R	R ¹	Ausbeute [%]
----	---	----------------	--------------

a	Ph	H	48
b	Ph	CH ₃	65
c	Ph	CH ₂ CH ₃	61
d	Ph	CH(CH ₃) ₂	70
e	Ph	(CH ₂) ₃ CH ₃	59
f	Ph	Ph	68
g	Ph	CH ₂ Ph	64
h	4-Cl-C ₆ H ₄	Ph	57

3.2.2 Eigenschaften der hergestellten Pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-one (**24**)

Die IR-Spektren von **24a-h**¹ zeigen neben der intensiven Carbonylabsorption bei 1722-1715 cm⁻¹ eine weitere Absorptionsbande zwischen 1640 und 1665 cm⁻¹, die der (C=N)-Valenzschwingung zuzuordnen ist (s. Abb. 3-1).

¹ In der Literatur wurden bisher keine Verbindungen des Strukturtyps **24** beschrieben. Nur 5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2,5,7(1*H*,6*H*)-trione (**LXX**), die durch Malonylierung von 4-monosubstituierten Pyrazolidin-3,5-dionen (**LXVIII**) bei Anwesenheit äquimolarer Mengen Base resultierten, sind bekannt^[114].



2-Hydroxy-7*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-one (**24**) weisen eine strukturelle Ähnlichkeit zu 2,3-disubstituierten 5-Phenyl-3,3a-dihydro-7*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-onen vom Typ **LXXIII** auf^[115].

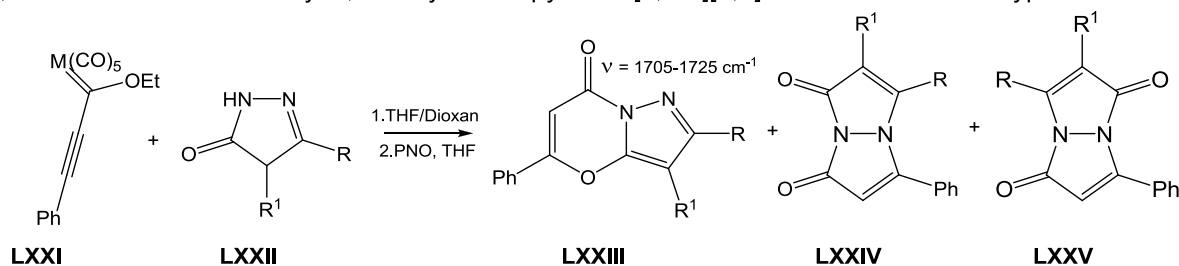
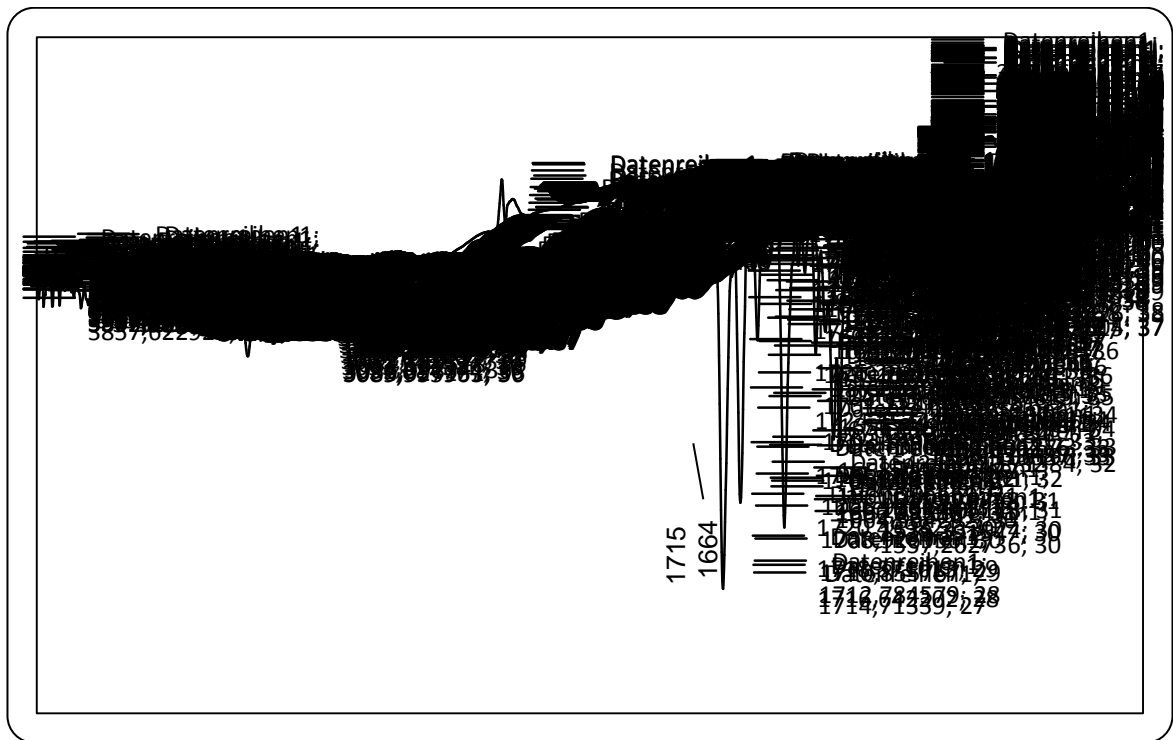
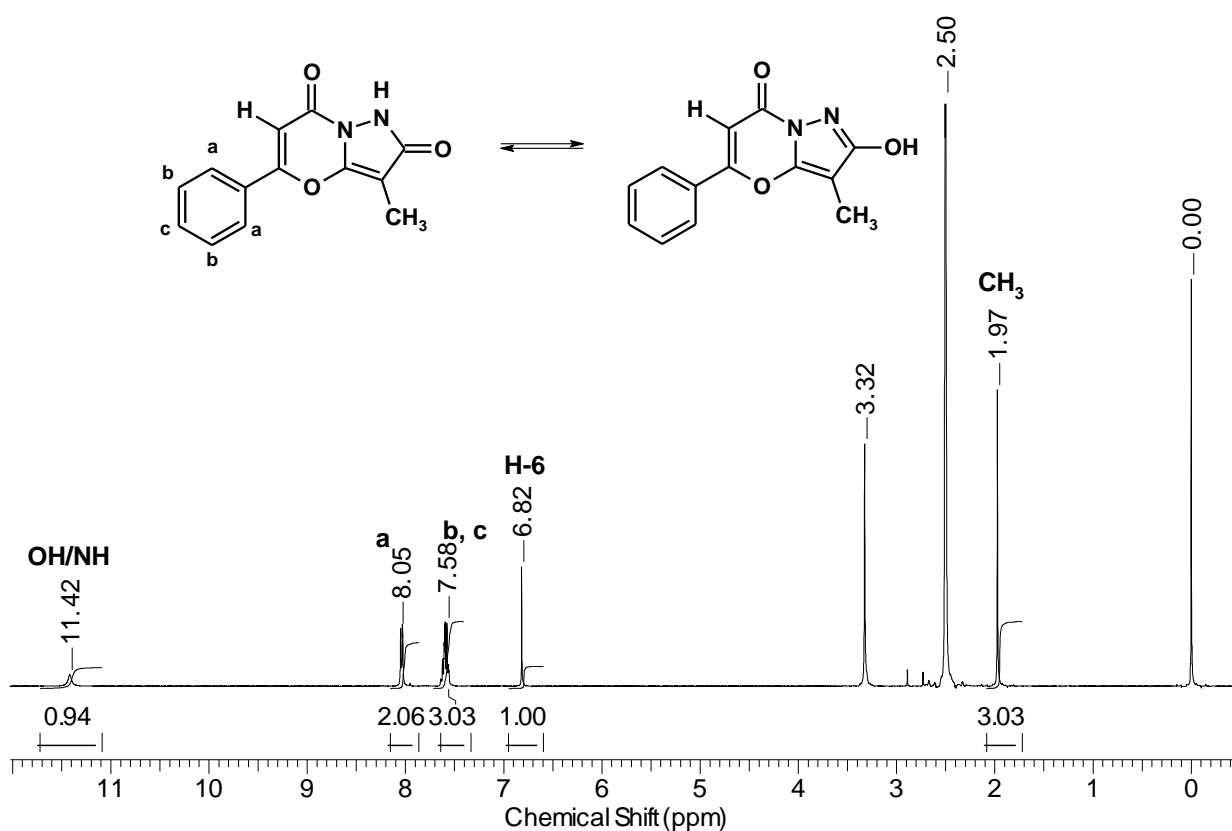


Abb. 3-1: IR-Spektrum (KBr) von 2-Hydroxy-3-methyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (**24b**)



Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der in $\text{DMSO-}d_6$ gelösten Verbindung **24b** (s. Abb. 3-2) zeigt ein Signal für ein Proton (NH/OH) bei 11.42 ppm. Im olefinischen Bereich beobachtet man drei Signale bei 8.05 ppm, 7.58 ppm und 6.82 ppm. Bei tieferem Feld befindet sich ein Singulett bei 1.97 ppm, welches den Methylprotonen zuzuordnen ist.

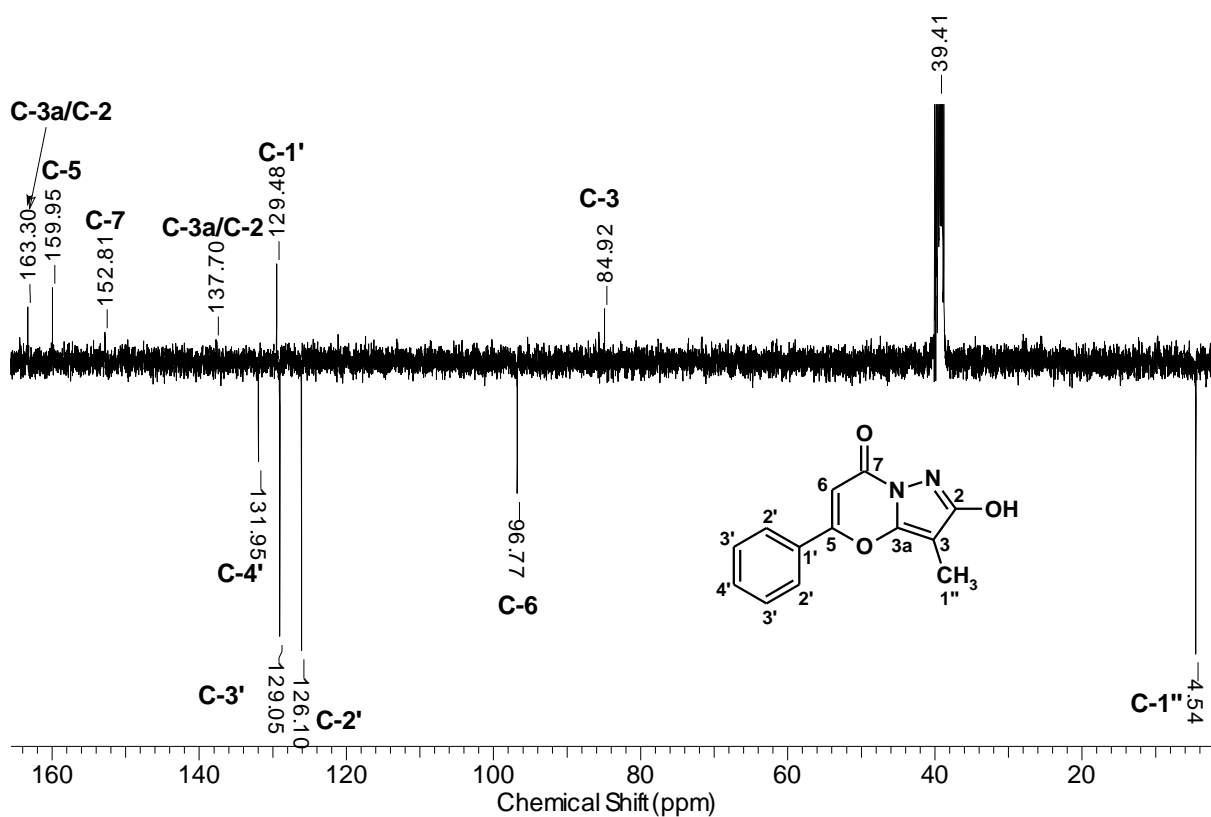
Abb. 3-2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3-Methyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (**24b**) ($\text{DMSO-}d_6$, 400 Hz)



Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **24b** (Abb. 3-3) finden sich elf Signale, die sechs quartären und vier olefinischen C-Atomen bzw. einem heterocyclisch gebundenen sowie einem C-Atom der Methylgruppe entsprechen.

Die Zuordnung der Protonenresonanzen zu den entsprechenden Kohlenstoffatomen erfolgte durch korrelierte $^1\text{H-} / ^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie ($[\text{H},^{13}\text{C}]$ -HSQC, Abb. 3-5). Die Zuordnung der quartären Kohlenstoffatome wurde mit Hilfe des $[\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrums ermittelt (s. Abb. 3-6).

Abb. 3-3: ^{13}C -NMR-Spektrum von 3-Methyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (24b) (DMSO-d_6 , 100 Hz)



Die $[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]$ -HMBC-Korrelationen ergeben sich aus Abbildung 3-4.

Abb. 3-4: Die Kopplungsverhältnisse von 24b im $[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrum

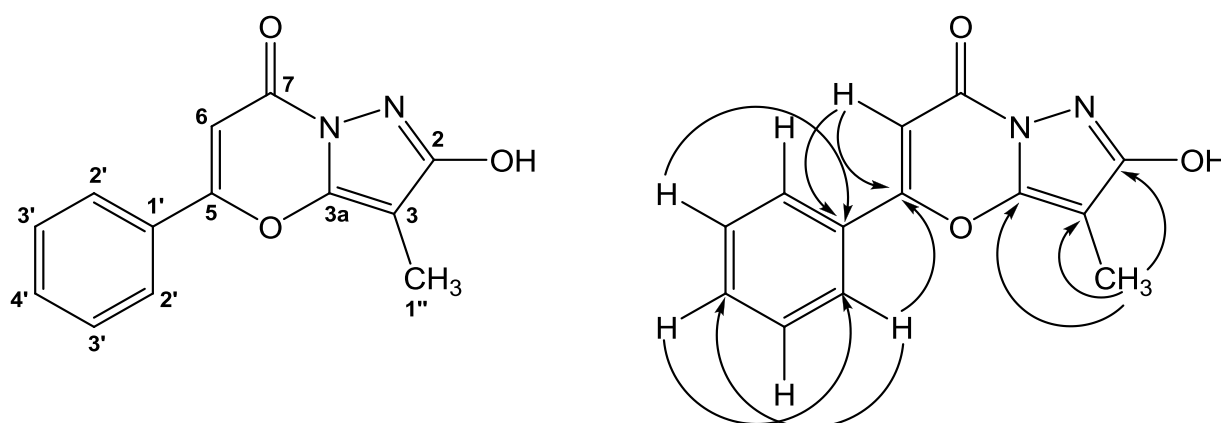
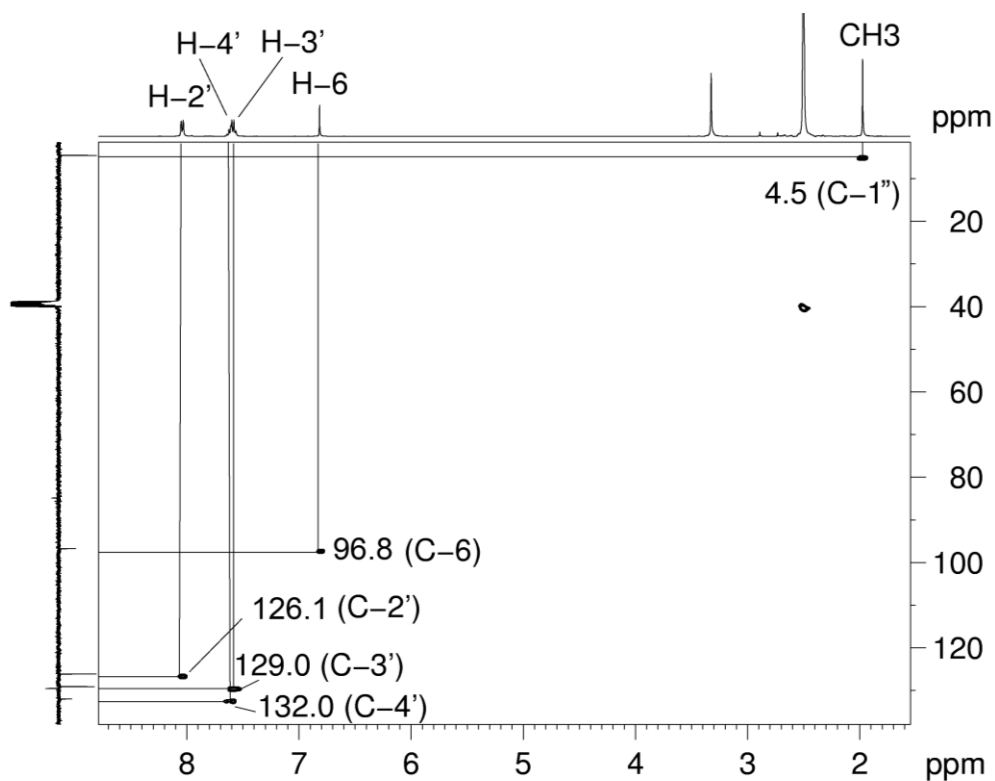
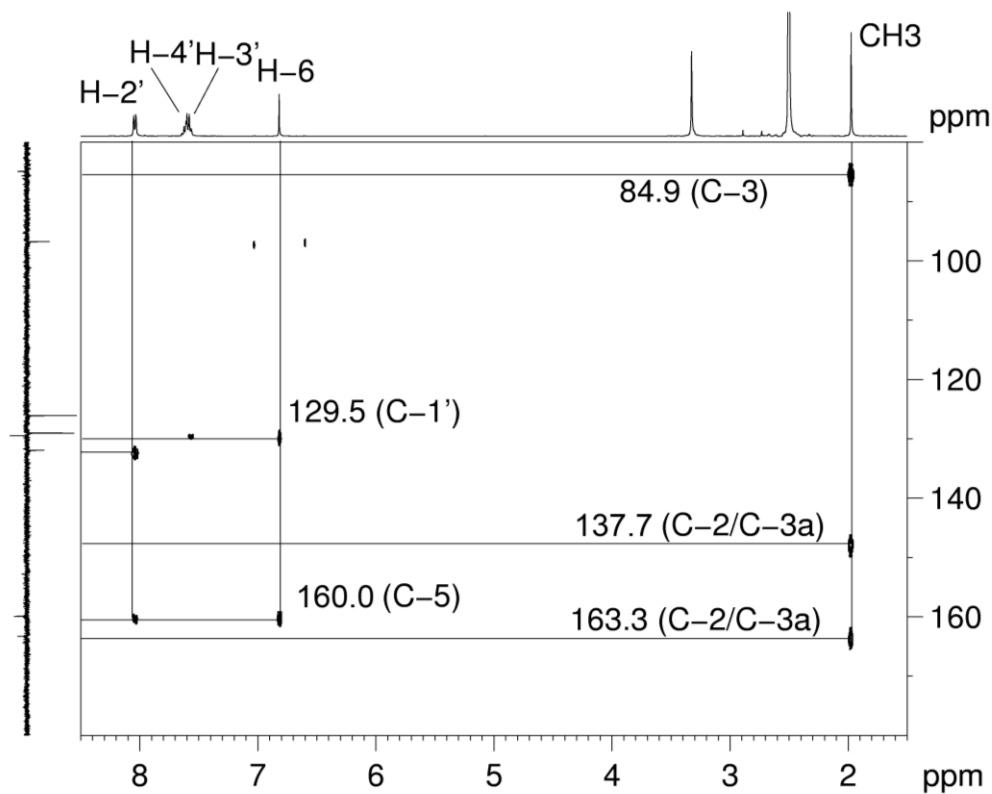
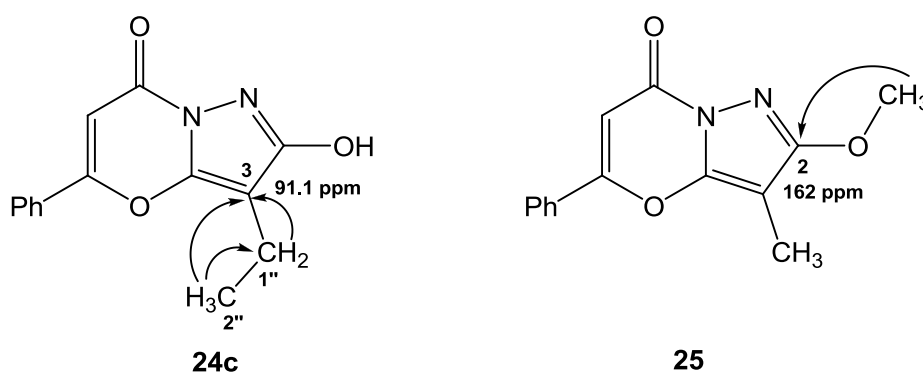


Abb. 3-5: $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HSQC-NMR-Spektrum von **24b** (DMSO- d_6 , 400 MHz)**Abb. 3-6:** $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-NMR-Spektrum von **24b** (DMSO- d_6 , 400 MHz)

Zum $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrum wird Folgendes angemerkt:

- Das Proton H-6 koppelt mit dem Kohlenstoffatom C-1' und C-5. Letzteres zeigt die Kopplung auch mit dem Proton H-2'.
- Die Methylprotonen zeigen crosspeaks mit drei quartären Kohlenstoffatomen: 84.9 ppm, 137.7 ppm und 163.3 ppm. Sie wurden unter Berücksichtigung der Referenzspektren zugeordnet. Als Referenzspektren wurden die Spektren von 3-Ethyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-7-on (**24c**) und 2-Methoxy-3-methyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (**25**)¹ verwendet. Die Methylprotonen der Ethylgruppe von 3-Ethyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-7-on (**24c**) koppeln im $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrum (DMSO-*d*₆) mit dem Kohlenstoffatom der Methylengruppe C-2'' und C-3 (91.1 ppm) (Abb. 3-7). Die Protonen der Methoxygruppe in 2-Methoxy-3-methyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (**25**) zeigen in den $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektren (DMSO-*d*₆) Kopplungen mit C-2 bei 162 ppm (Abb. 3-7).
- Das quartäre olefinische Kohlenstoffatom C-7 zeigt keine Kopplung mit dem benachbarten Proton H-6 und tritt bei 152.8 ppm in Resonanz.

Abb. 3-7: Ausgewählte Kopplungen im $[^1\text{H},^{13}\text{C}]$ -HMBC-Spektrum von 3-Ethyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-2,7(1H)-dion (**24c**) und 2-Methoxy-3-methyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (**25**)



Die vollständige Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale von 3-Methyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (**24b**) kann Tabelle 3-3 entnommen werden.

¹ Zur Herstellung von 2-Methoxy-3-methyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (**25**) siehe Abschnitt 3.4.

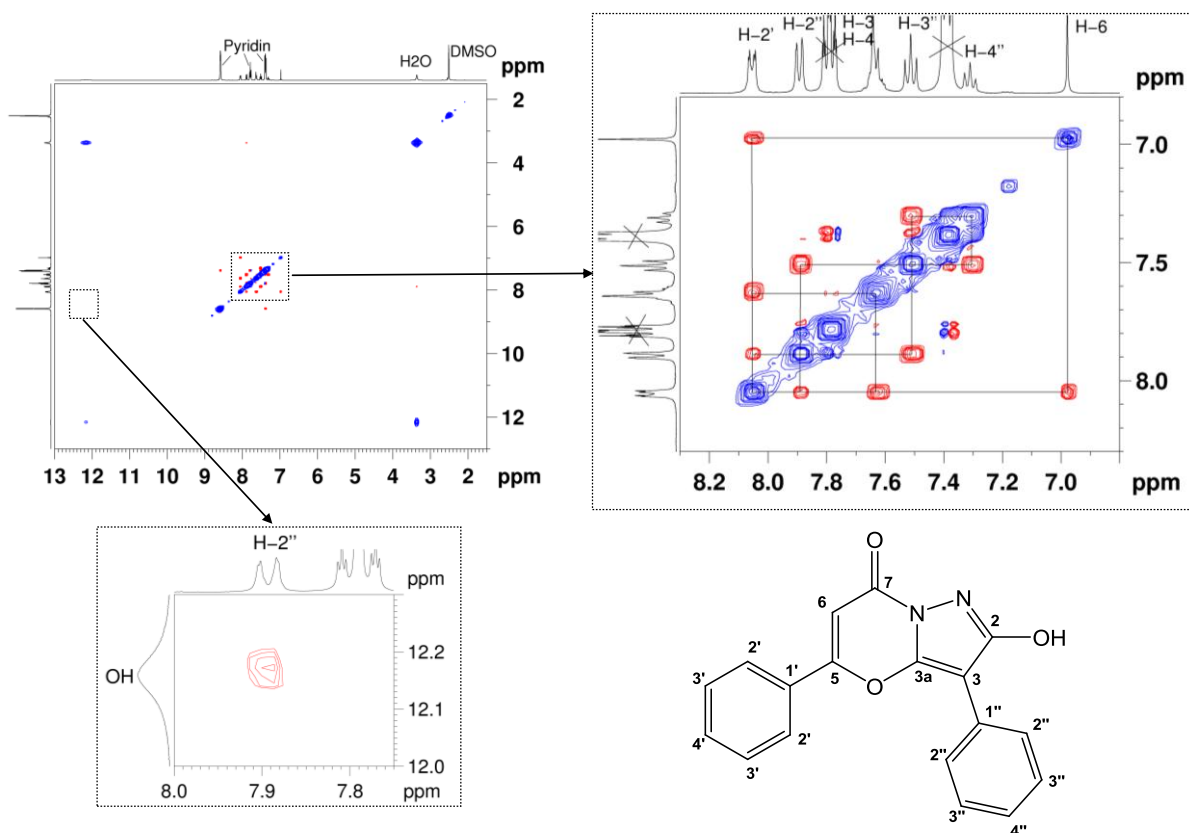
Tabelle 3-3: Zuordnung der NMR-Signale von 3-Methyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (**24b**)

Nr.	¹³ C-NMR (DMSO-d ₆) In ppm bei 100MHz	C-Atom	Strukturelement	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) in ppm bei 400 MHz
1	4.5 p	C-1''	-CH ₃	3H, 1.97 t
2	84.9 quart	C-3	>C=	
3	96.8 tert	C-6	-CH=	1H, 6.82 s
4	126.1 tert	C-2'	-CH=	2H, 8.05 d
5	129.1 tert	C-3'	-CH=	2H, 7.58 m
6	129.5 quart	C-1'	>C=	
7	132.0 tert	C-4'	-CH=	1H, 7.58 m
8	137.7 quart	C-3a	(N)(O)>C=	
9	152.8 quart	C-7	>C=O	
10	160.0 quart	C-5	>C=	
11	163.3 quart	C-2	(HO)>C=N	

Die bevorzugte tautomere Form von **24** in DMSO konnte mit Hilfe des NOESY-Experiments (**N**uclear **O**verhauser **E**nhancement (**E**ffect) **S**pectroscopy)^[116] ermittelt werden. Beispielhaft wurde dafür 3,5-Diphenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (**24f**) ausgewählt, da der Abstand vom (OH)-Proton und den *ortho*-Protonen des Phenylkerns klein genug für den Kern-Overhauser-Effekt ist; hingegen wäre der betreffende Abstand im Falle des Vorliegens einer (NH)-Gruppe sehr viel größer.

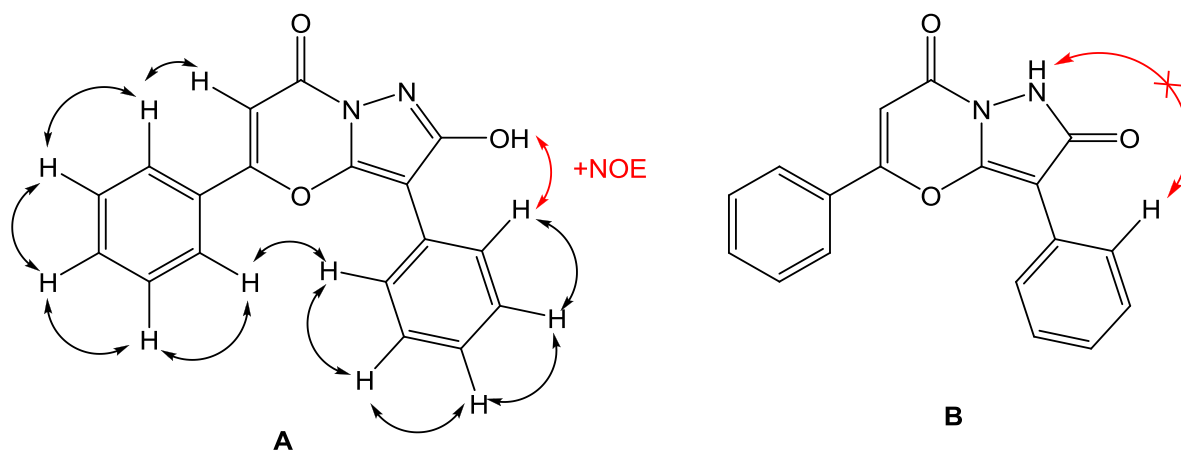
Das NOESY-Spektrum (Abb. 3-8) zeigt die erwarteten Korrelationen innerhalb des Phenylringes: 2-H' ↔ 3-H', 3-H' ↔ 4-H', 2-H'' ↔ 3-H'', 3-H'' ↔ 4-H''. Außerdem wurde ein Korrelationspeak von 2-H' zu 6-H und 2-H' zu 2-H'' beobachtet, was die räumliche Nachbarschaft zwischen diesen Protonen anzeigt. Ausgehend vom Signal H-2'' findet man einen positiven NOE-Peak zum Protonsignal bei 12.2 ppm, woraus man auf eine räumliche Nähe und das Vorliegen des Tautomers **24f A** schließen kann.

Abb. 3-8: ^1H -NOESY-Spektrum von 2-Hydroxy-3,5-diphenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (**24f**) (DMSO- d_6 , 400 MHz)



Die folgende Abbildung 3-9 zeigt die nachgewiesene NOE-Wechselwirkung im Molekül.

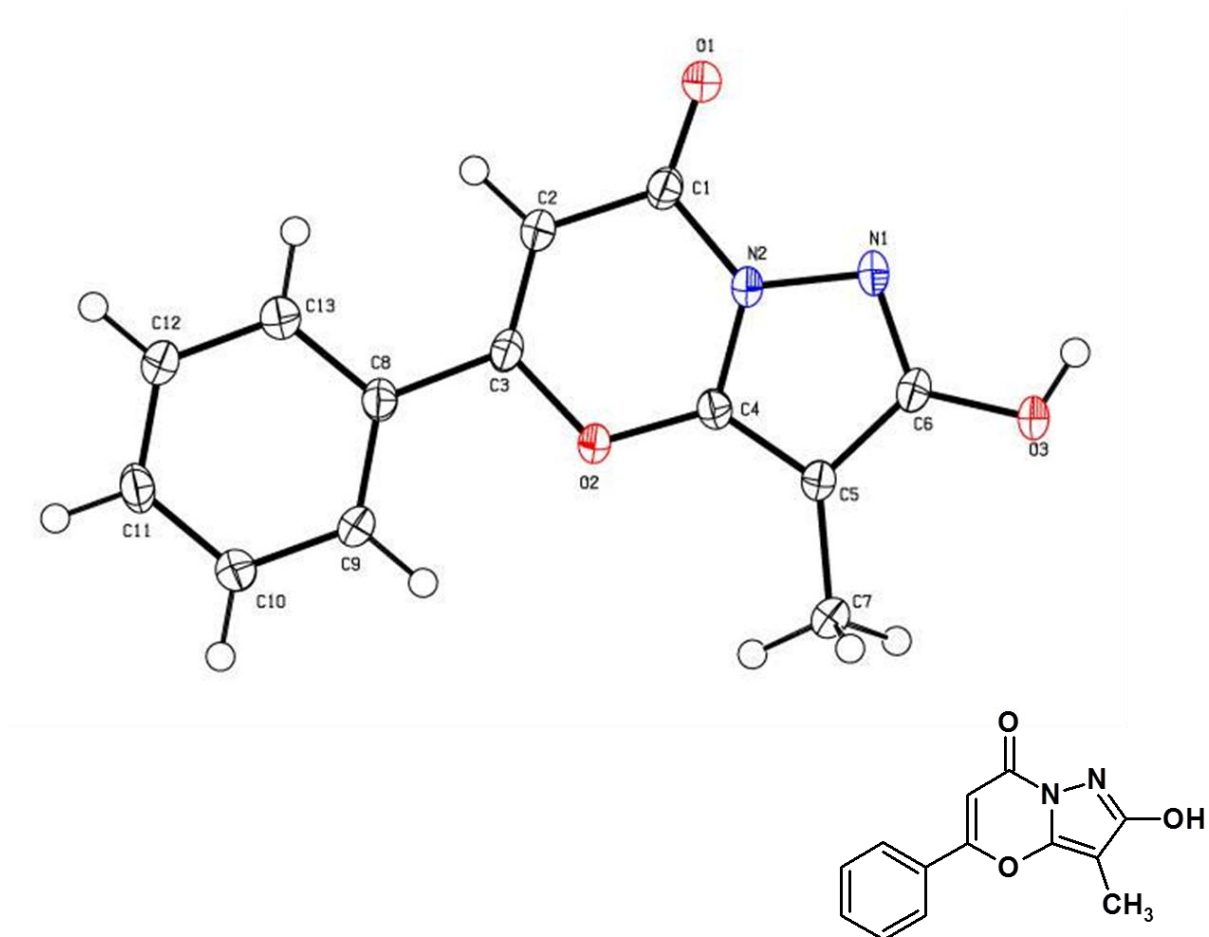
Abb. 3-9: NOE-Beziehungen in 2-Hydroxy-3,5-diphenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (**24f**)



Da es mir schließlich auch gelang, Kristalle von **24b** aus DMSO zu züchten, konnte abschließend ein zweifelsfreier Strukturbeweis für **24** mit Hilfe der

Röntgendiffraktometrie vorgenommen werden, deren Ergebnis in Abbildung 3-10 dargestellt ist.

Abb. 3-10: Röntgenkristallstruktur von **24bA**

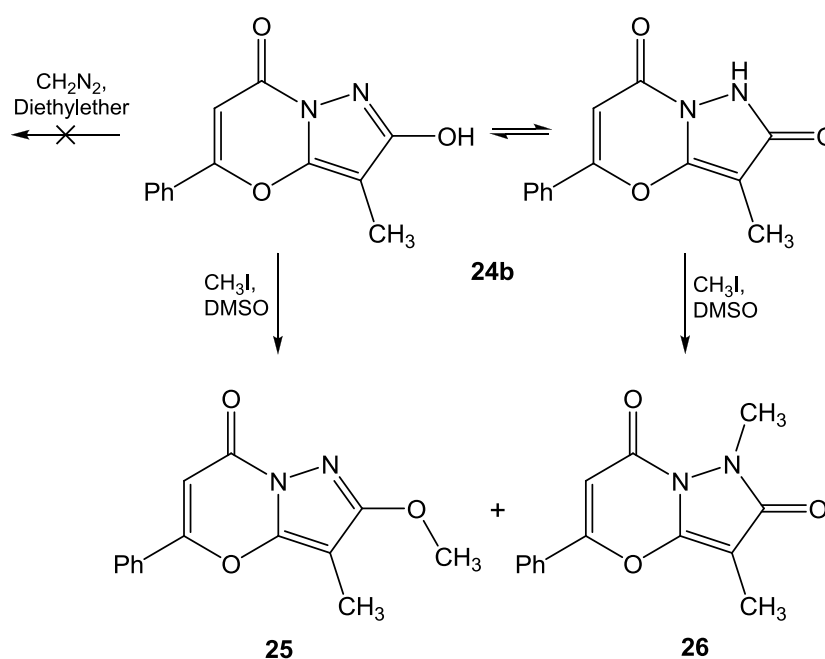


3.2.3 Methylierung und Acylierung von Pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-onen (**24**)

Versuche, **24b** regioselektiv mit Diazomethan zu **25** umzusetzen, blieben leider ergebnislos. Es wurde stets das unveränderte Edukt zurückerhalten.

Die Methylierung von **24b** gelang hingegen mit Iodmethan in siedendem Dimethylsulfoxid und Anwesenheit von Kaliumcarbonat und lieferte ein Gemisch der Verbindungen **25** (27 %) und **26** (43 %), die chromatographisch auf Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat) getrennt wurden. Die Konstitution der Produkte ergibt sich zweifelsfrei aus den elementaranalytischen und spektroskopischen Daten.

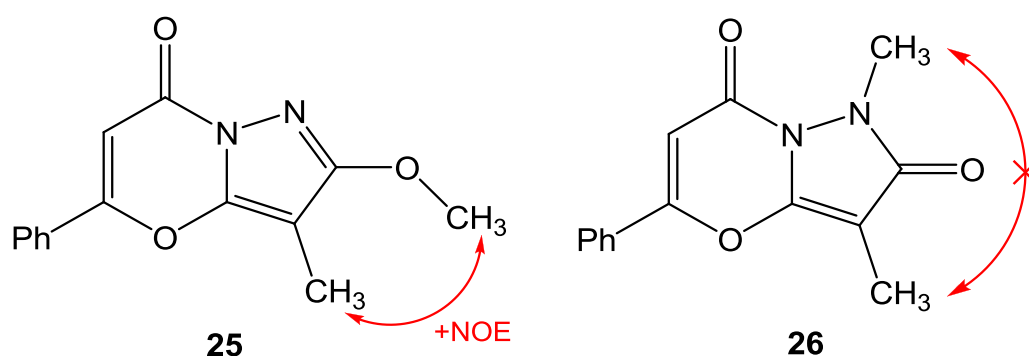
Schema 3-5: Methylierung von 2-Hydroxy-3-methyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-on (**24b**)



Das IR-Spektrum von 2-Methoxy-3-methyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-on (**25**) zeigt eine ausgeprägte (C=O)-Bande bei 1708 cm^{-1} und eine (C=N)-Bande bei 1657 cm^{-1} . Im IR-Spektrum von 1,3-Dimethyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2,7(1*H*)-dion (**26**) beobachtet man dagegen zwei (C=O)-Banden bei 1704 cm^{-1} und 1681 cm^{-1} . Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **25** zeigt das Resonanzsignal der Methoxygruppe bei 3.96 ppm und im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **26** findet man das korrespondierende Signal der (NCH₃)-Gruppe bei 3.51 ppm.

Eine eindeutige Strukturzuweisung für Verbindung **25** erfolgte schließlich mit Hilfe eines NOESY-Experiments, welches einen Korrelationspeak der Methylprotonen an C-3 (1.99 ppm) zu den Protonen der Methoxygruppe bei 3.96 ppm offenbarte, was auf eine räumliche Nähe dieser Protonen hinweist und mit der Konstitution **25** gut vereinbar ist (Abb. 3-11).

Abb. 3-11: NOE-Wechselwirkung der Methylgruppen von 2-Methoxy-3-methyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (**25**)



Wurden **24b,d** mit überschüssigem Acetylchlorid umgesetzt, so resultierten die monoacylierten 2-Hydroxy-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-one (**27a,b**) in 80-90% Ausbeute (s. Schema 3-6). In den IR-Spektren von **27a,b** findet man zwei (C=O)-Absorptionen bei 1780-1785 cm^{-1} (Ester) und bei 1700-1710 cm^{-1} (Oxazinon). Eine weitere Bande zwischen 1640 und 1650 cm^{-1} kann der (C=N)-Valenzschwingung zugeordnet werden.

Schema 3-6: Acetylierung von 2-Hydroxy-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on (**24b,g**)

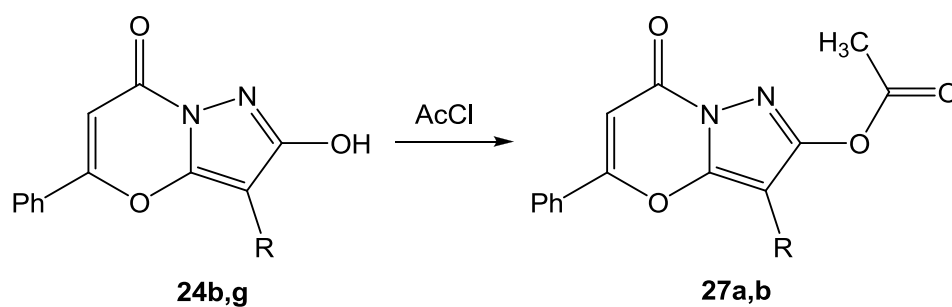


Tabelle 3-5: *Hergestellte 2-Acetyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-one (27a,b)*

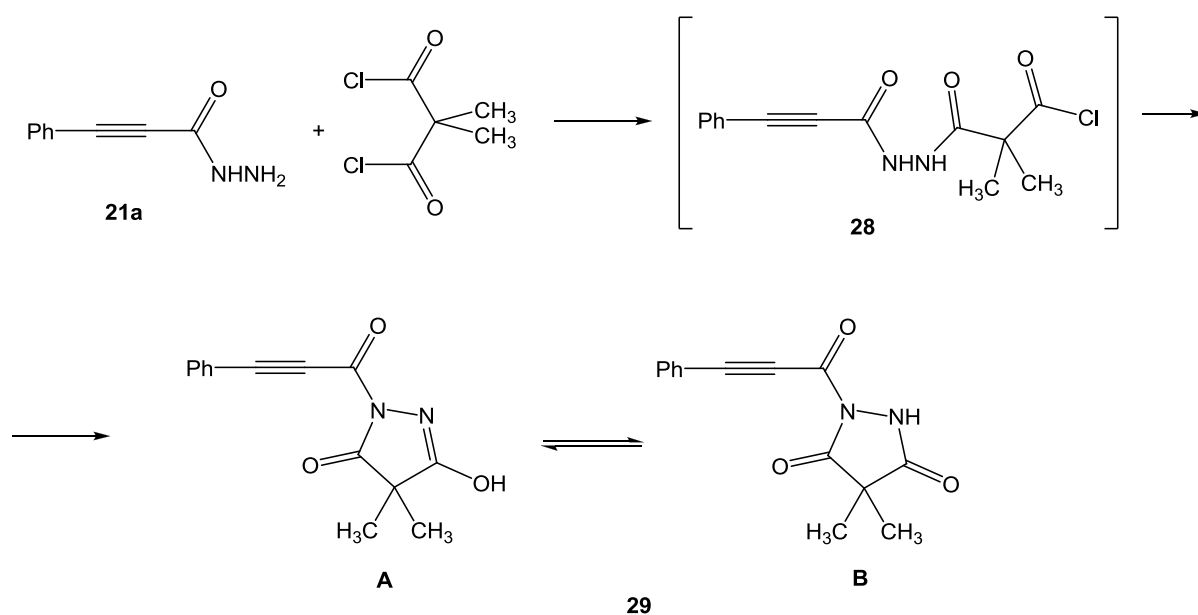
27	R	Ausbeute [%]
a	CH ₃	87
b	Ph	82

3.3 Umsetzung von Phenylpropinhydrazid mit Dimethylmalonylchlorid

3.3.1 Synthese von 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion (**29**)

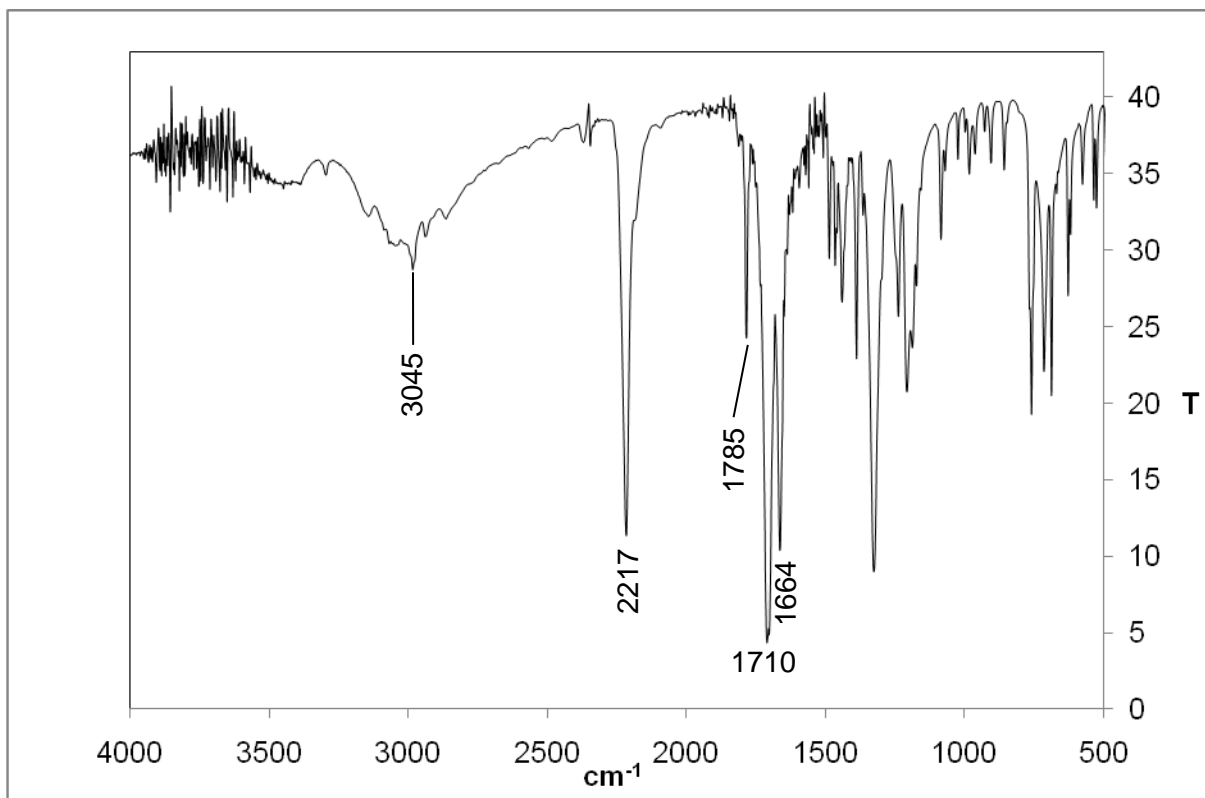
Wurde Phenylpropinhydrazid mit Dimethylmalonyldichlorid in siedendem Tetrahydrofuran oder Dichlorethan im Molverhältnis 1:1 zur Reaktion gebracht, so erhielt man in 83 %iger Ausbeute 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion (**29**), das theoretisch in den tautomeren Formen **29A/B** vorliegen kann. (s. Schema 3-7).

Schema 3-7: Reaktion von Phenylpropinhydrazid mit Dimethylmalonylchlorid zu 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion (**29**)



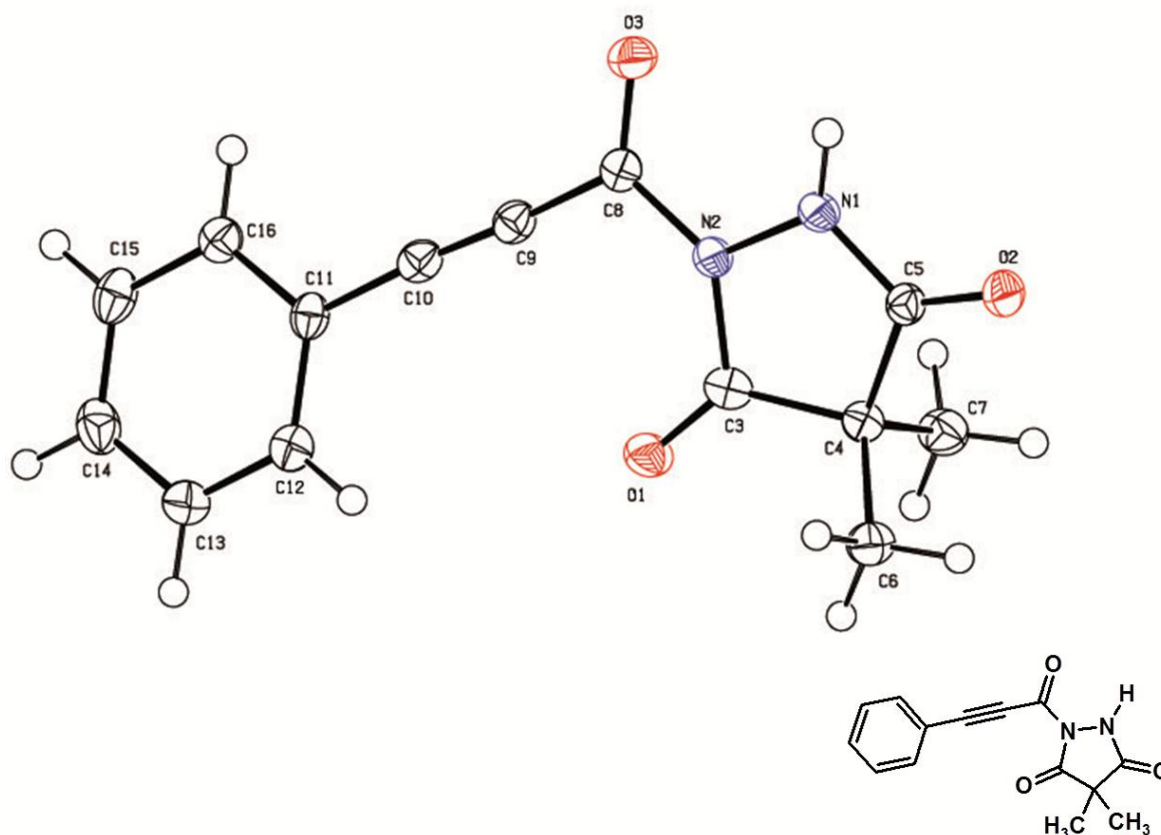
3.3.2 Eigenschaften von 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion (**29**)

Im IR-Spektrum von **29** beobachtet man drei (C=O)-Banden bei 1785, 1710 und 1664 cm^{-1} , eine (C≡C)-Bande bei 2217 cm^{-1} sowie eine Bande bei 3045 cm^{-1} (Abb. 3-12).

Abb. 3-12: IR-Spektrum (KBr) von Verbindung **29**

Eine zweifelsfreie Absicherung der Struktur **29**, das als *NH*-Form kristallisiert, erfolgte wiederum mittels Röntgenkristallstrukturanalyse, deren Ergebnis in Abbildung 3-13 dargestellt ist.

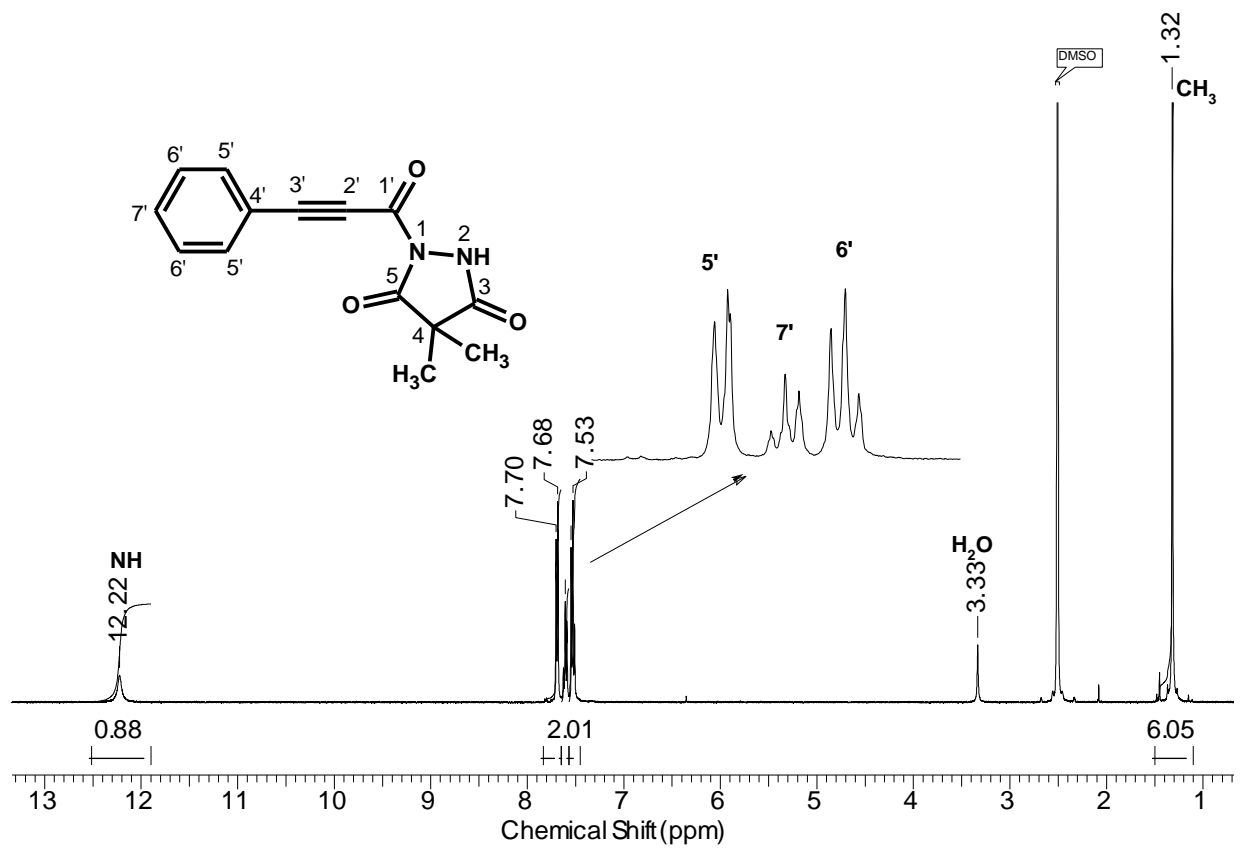
Abb. 3-13: Röntgenkristallstruktur von 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion (**29**)



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **29** (s. Abb- 3-14) beobachtet man die Resonanzsignale für das (NH)-Proton bei 12.22 ppm, für die aromatischen Protonen bei 7.70, 7.68 und 7.53 ppm und für die beiden Methylgruppen bei 1.32 ppm. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **29** findet man die Resonanzsignale der Carbonyl-C-Atome bei 171.3 und 170.6 und 143.0 ppm. Die Resonanzsignale der Alkin-C-Atome erscheinen bei 92.2 (C-3') und 81.7 (C-2') ppm¹.

¹ Die Zuordnung der C-Atome erfolgte wiederum mit Hilfe der korrespondierenden [$^1\text{H},^{13}\text{C}$]-HSQC- und [$^1\text{H},^{13}\text{C}$]-HMBC-Spektren.

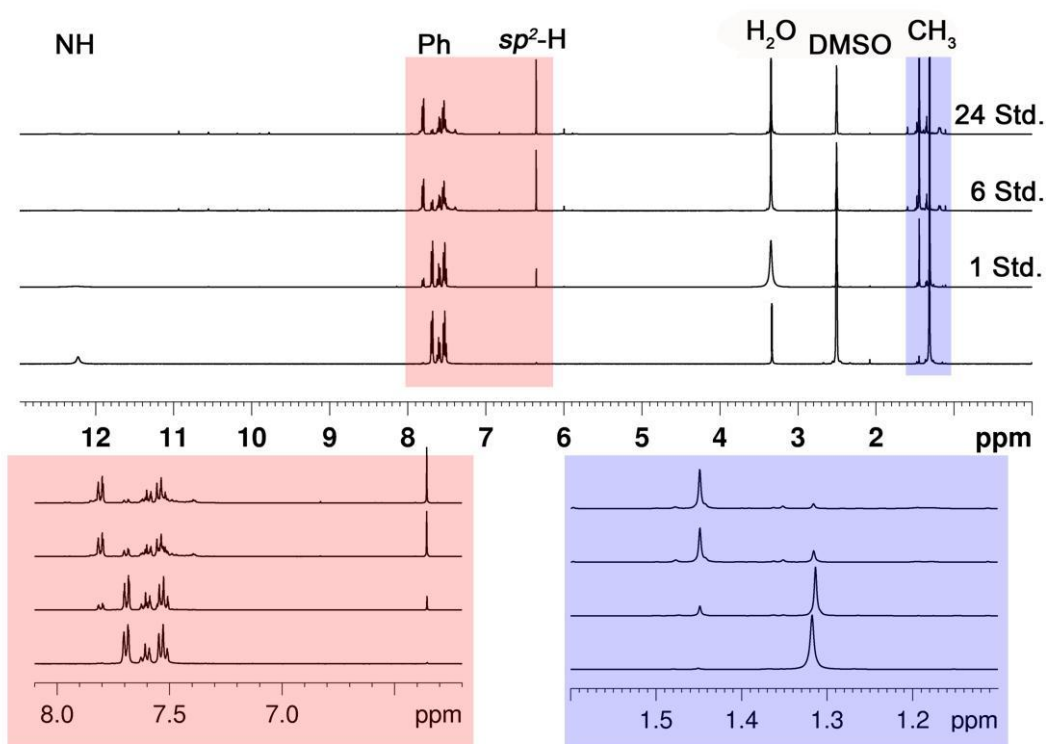
Abb. 3-14: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion (29) (DMSO-d_6 , 400 Hz)



3.3.3 Ringschluss von 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion (**29**) zu 3,3-Dimethyl-2,7-dioxo-5-phenyl-3,7-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-8-ium-1-id (**30**)

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der in $\text{DMSO-}d_6$ aufgelösten 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion (**29**) zeigten nach dem Stehenlassen der Lösung und erneutem Vermessen deutliche Veränderungen. Außer einem verdoppelten Signalsatz für die aromatischen Protonen und der Methylgruppe erschien ein neues Signal (Singulett) bei 6.35 ppm, während das ursprüngliche Signal der (NH)-Gruppe bei 12.22 ppm verschwunden war (Abb. 3-15).

Abb. 3-15: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindung **29** nach 1, 6, 24 stdg. Stehenlassen der Probe in Dimethylsulfoxid

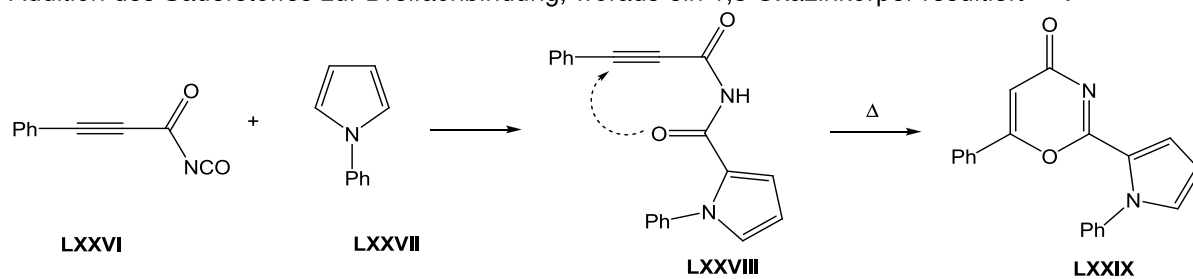


Die auffällige Ähnlichkeit der $^1\text{H-NMR}$ -Daten der fraglichen Verbindung mit den $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **24a-g** legte die Vermutung nahe, dass **29** in DMSO eine

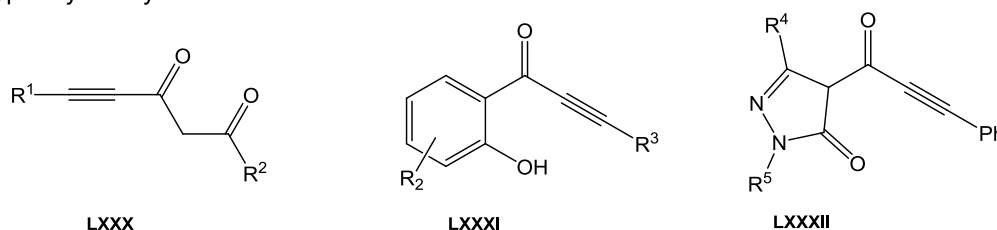
Cyclisierung zum 3,3-Dimethyl-2,7-dioxo-5-phenyl-3,7-dihydro-2*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-8-ium-1-id (**30**) erfahren hatte (s. Schema 3-8) ¹.

Interessanterweise resultierte **30** ebenfalls durch Erhitzen von **29** zur Schmelze (Schmp. 223-225 °C).

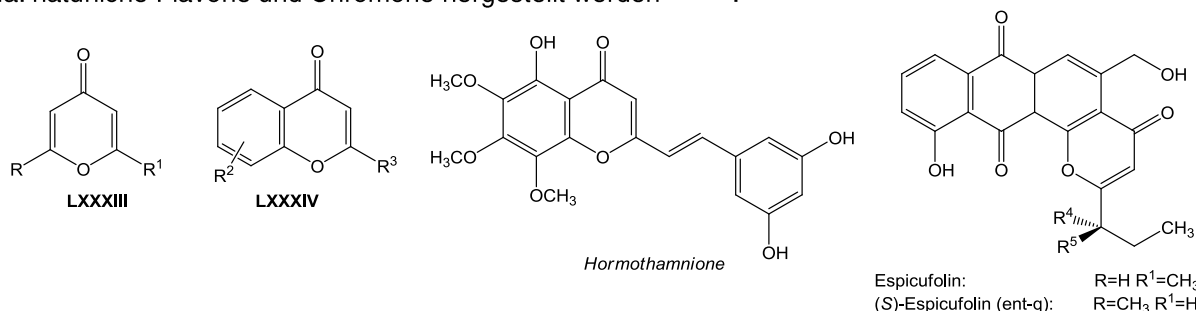
¹ Intramolekulare Cyclisierungen von Alkinen unter Beteiligung von Carbonyl- oder Hydroxylgruppen sind literaturbekannt und bieten einen bequemen Zugang zu verschiedenartigen Heterocyclen^[117]. Erstaunlicherweise findet sich in der Literatur aber nur ein Eintrag über die intramolekulare nucleophile Addition des Sauerstoffes zur Dreifachbindung, woraus ein 1,3-Oxazinkörper resultiert^[118].



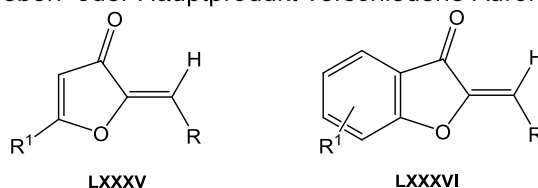
Im Gegensatz dazu sind die Cyclisierungen von ähnlichen acetylenischen β-Diketonen **LXXX**^[119-125], o-Hydroxyphenylethynylketonen **LXXXI**^[126-135] und dessen Derivate^[136-140] umfassend untersucht.



Durch derartige Cyclisierungsreaktionen konnten bislang unterschiedlich substituierte Pyranone **LXXXIII**, u.a. natürliche Flavone und Chromone hergestellt werden^[141-147].



In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen und vom Substitutionsmuster neben der Dreifachbindung konnten darüber hinaus als Neben- oder Hauptprodukt verschiedene Aurone gewonnen werden^[148-151].



Schema 3-8: Ringschluss von 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion (29) zu 3,3-Dimethyl-2,7-dioxo-5-phenyl-3,7-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-8-ium-1-id (30)

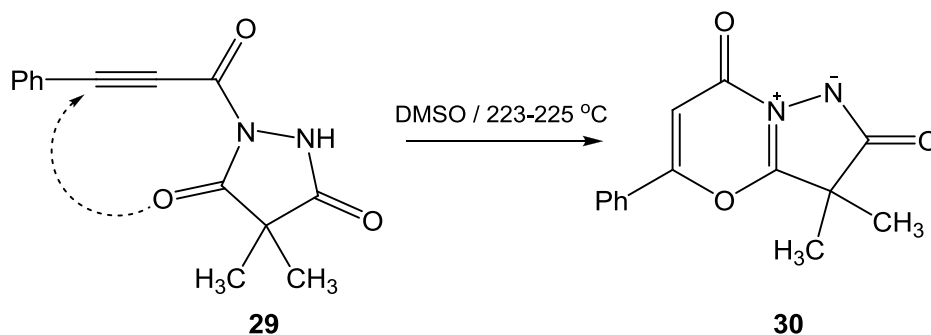
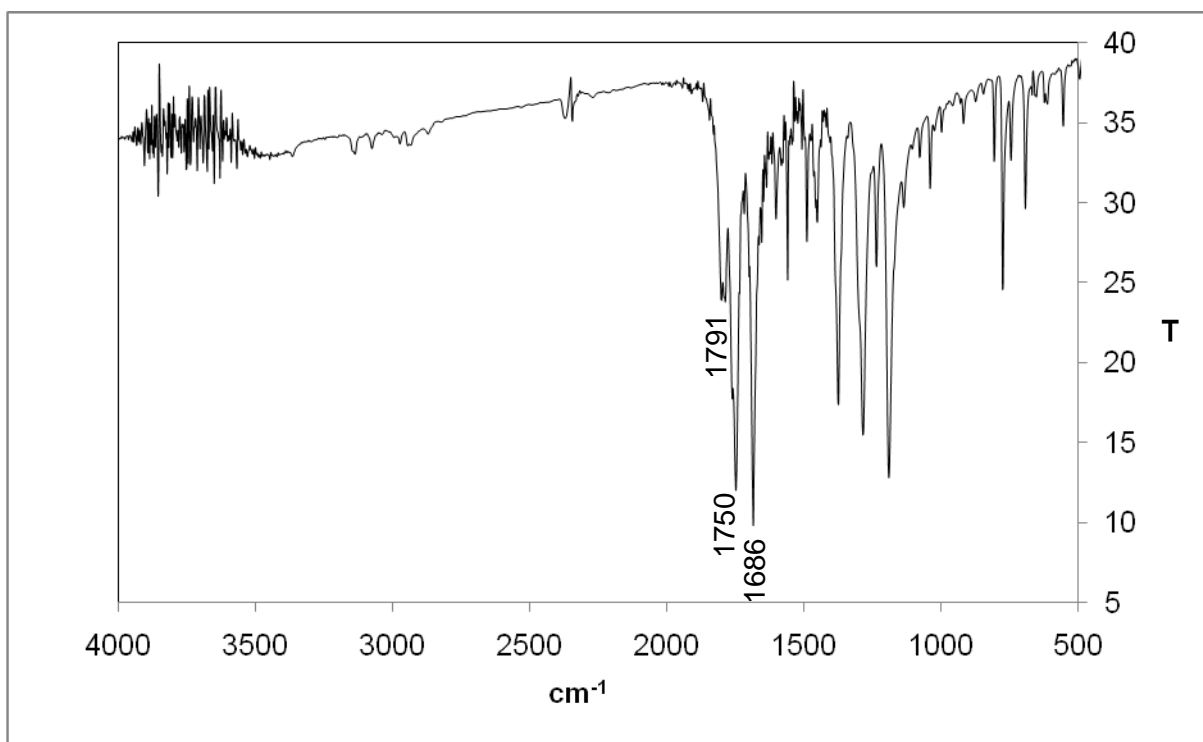
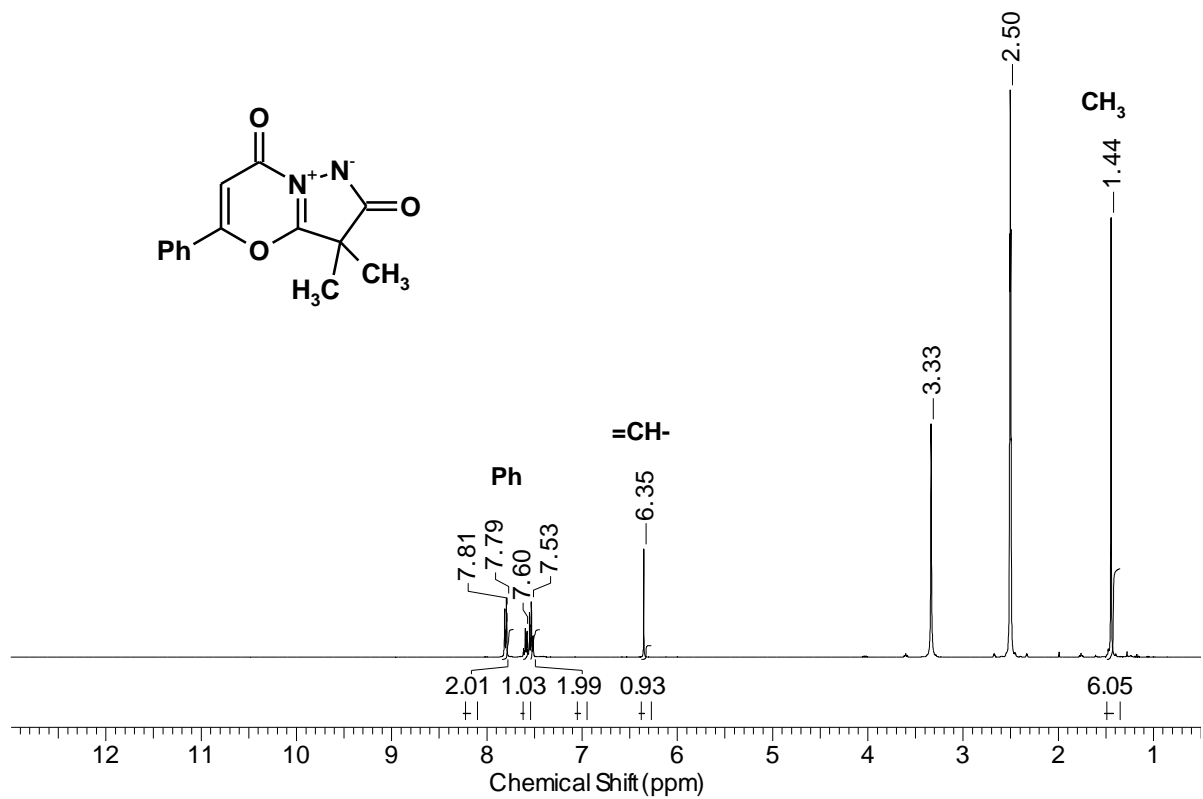


Abb. 3-16: IR-Spektrum (KBr) von 3,3-Dimethyl-2,7-dioxo-5-phenyl-3,7-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-8-ium-1-id (30)



Das ¹H-NMR-Spektrum von **30** ist gekennzeichnet durch Signale der aromatischen Protonen bei 7.80, 7.60 und 7.53 ppm, durch ein Singulett des olefinischen Protons bei 6.35 ppm, sowie durch ein Singulett der Methylgruppe bei 1.45 ppm (s. Abb. 3-17).

Abb. 3-17: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3,3-Dimethyl-2,7-dioxo-5-phenyl-3,7-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-8-ium-1-id (**30**) (DMSO-d_6 , 400 MHz)

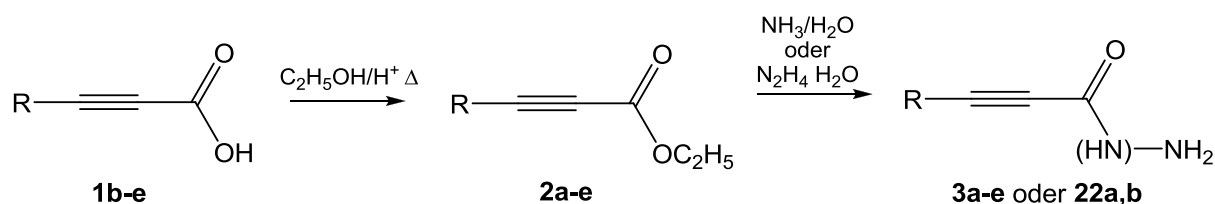


4 Anmerkung zur biologischen Aktivität der beschriebenen Substanzen

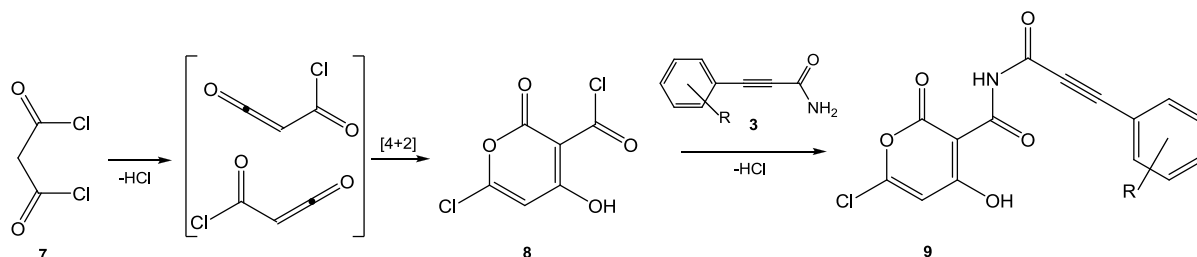
Eine Auswahl der in Rahmen in dieser Dissertation hergestellten, neuen Heterocyclen wurde in einem umfangreichen Screening beim European ScreeningPort, Hamburg, auf Enzymhemmende Eigenschaften untersucht. Zwei Substanzen fielen dabei durch eine überragende Aktivität gegenüber Proteasen auf. Aus Gründen der strikten Geheimhaltung dürfen diese Ergebnisse jedoch noch nicht offengelegt werden.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese von unterschiedlichen heterocyclischen Ringsystemen aus der Reaktion von Amiden und Hydraziden der Arylpropinsäure mit Malonylchloriden. Die Arylpropinamide und -hydrazide wurden durch Reaktion von Arylpropinsäureethylester mit wässriger Ammoniaklösung oder Hydrazinhydrat in Ethanol gewonnen.

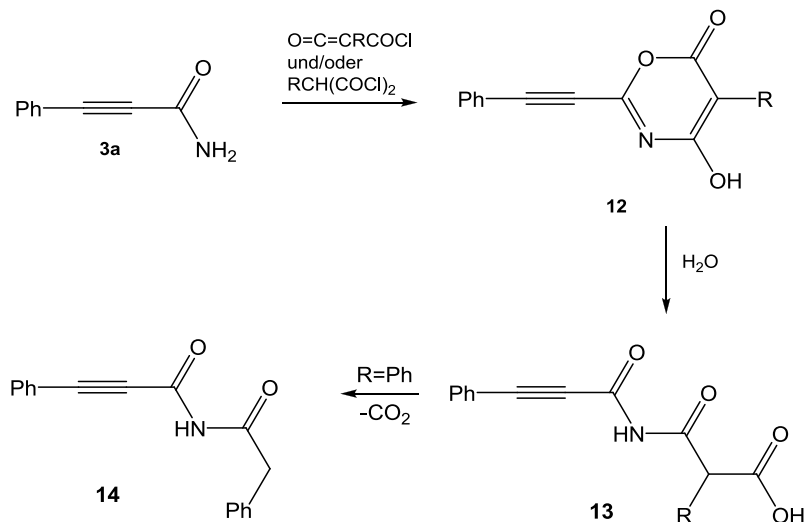


Im ersten Teil der Arbeit wurde die Reaktionsfähigkeit von Arylpropinamiden mit unterschiedlich substituierten Malonylchloriden untersucht. Durch die Reaktion von Arylpropinamiden mit Malonylchlorid bzw. 6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-2*H*-pyran-3-carbonylchlorid (**8**) unter milden Bedingungen konnten die 6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-*N*-(3-arylprop-2-inoyl)-2*H*-pyran-3-carboxamide (**9**) in moderaten bis guten Ausbeuten erschlossen werden.

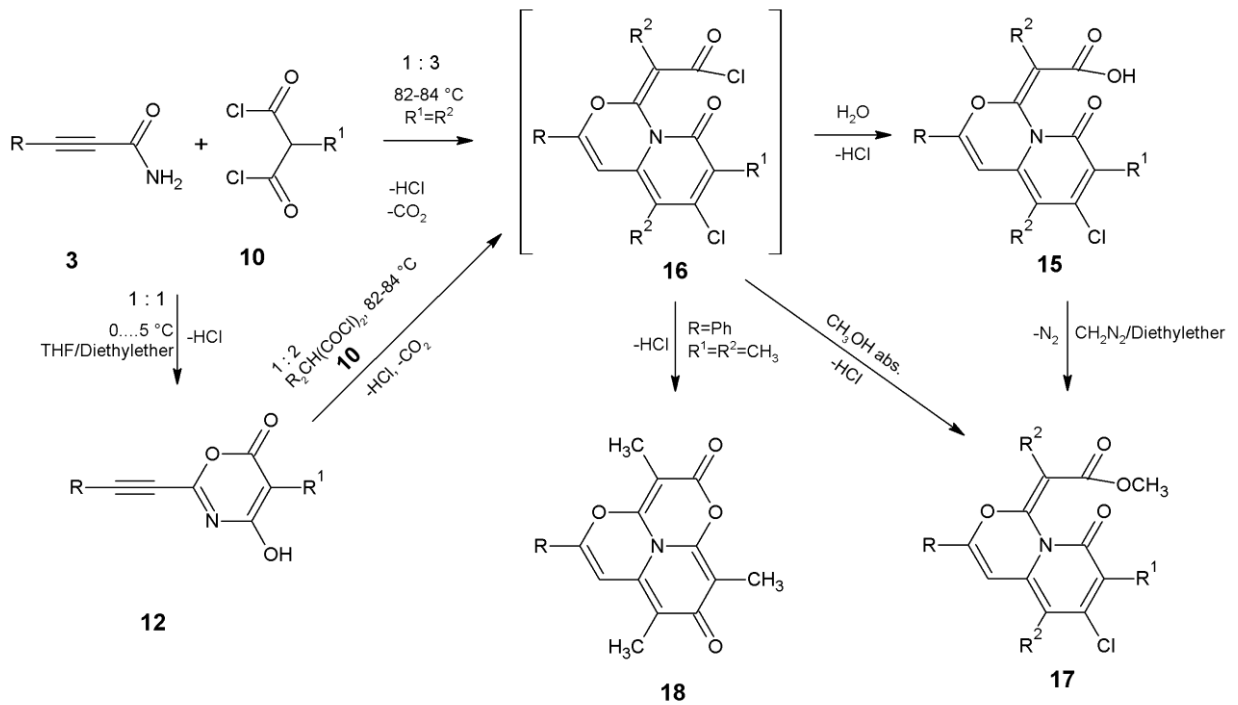


In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen und der Struktur der Edukte bot die Umsetzung von Amiden **3** mit monosubstituierten Malonylchloriden einen bequemen Zugang zu verschiedenartigen Heterocyclen: Die Umsetzung von Phenylpropinamid und monosubstituierten Malonylchloriden bzw. (Chlorcarbonyl)ethylketen **11** verlief unter milden Bedingungen (0...5 °C) ohne Beteiligung der Dreifachbindung zu den erwarteten 5-substituierten 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6*H*-1,3-oxazin-6-onen (**12**), welche sich als labile Verbindungen erwiesen. 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6*H*-1,3-oxazin-6-one (**12**) erlitten schon beim Stehenlassen in DMSO eine allmähliche hydrolytische Ringöffnung zu **13** und im Falle von 4-Hydroxy-5-phenyl-2-(phenylethynyl)-

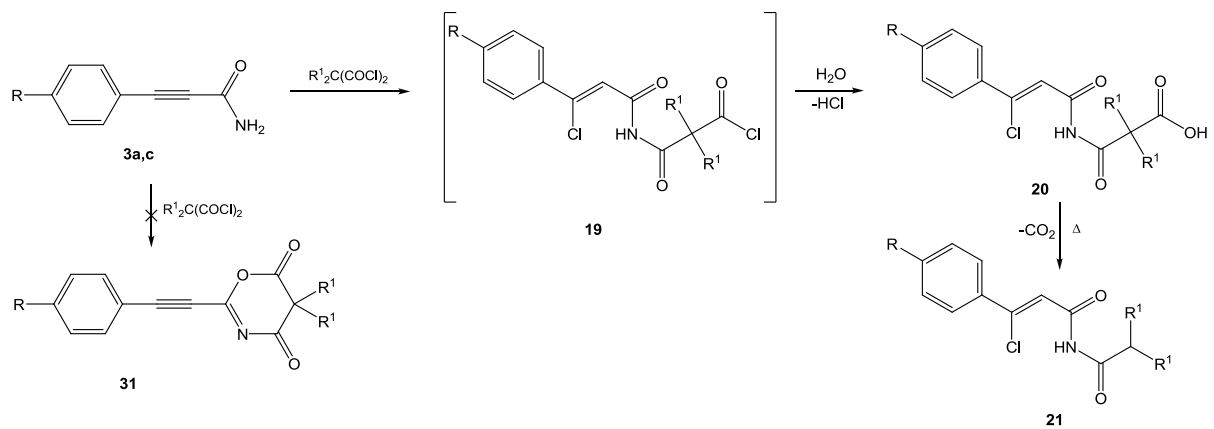
6*H*-1,3-oxazin-6-on (**12e**) darüber hinaus eine Decarboxylierung zum betreffenden Imid **14**.



Höhere Temperaturen (80-82 °C) aktivierten die Dreifachbindung und die 1,3-Oxazine reagierten überraschenderweise weiter mit zwei weiteren Molekülen des Alkylmalonylchlorids zu (2*E*)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-phenyl-8*H*-pyrido[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-yliden)carbonoylchloriden (**16**), welche sich als äußerst instabile Verbindungen entpuppten und während der Aufarbeitung der Reaktionsansätze zu den entsprechenden Carbonsäuren **15** hydrolysierten. Durch unverzügliche Zugabe von wasserfreiem Methanol zum Reaktionsansatz konnten indessen die entsprechende Methylester erhalten werden, die auch durch die Methylierung der (2*E*)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8*H*-pyrido[1,2-*c*][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren (**15**) mit Diazomethan zugänglich waren. Überraschenderweise verlief die Umsetzung von Phenylpropinamid mit Methylmalonylchlorid über das entsprechende Intermediat **16b** zu 3,7,9-Trimethyl-5-aryl-2*H*,8*H*-1,4-dioxa-9*b*-azaphenalen-2,8-dion (**18**). Die Strukturen **12**, **15** und **18** werden eindeutig und zweifelsfrei durch röntgenkristallographische Untersuchungen ermittelt.

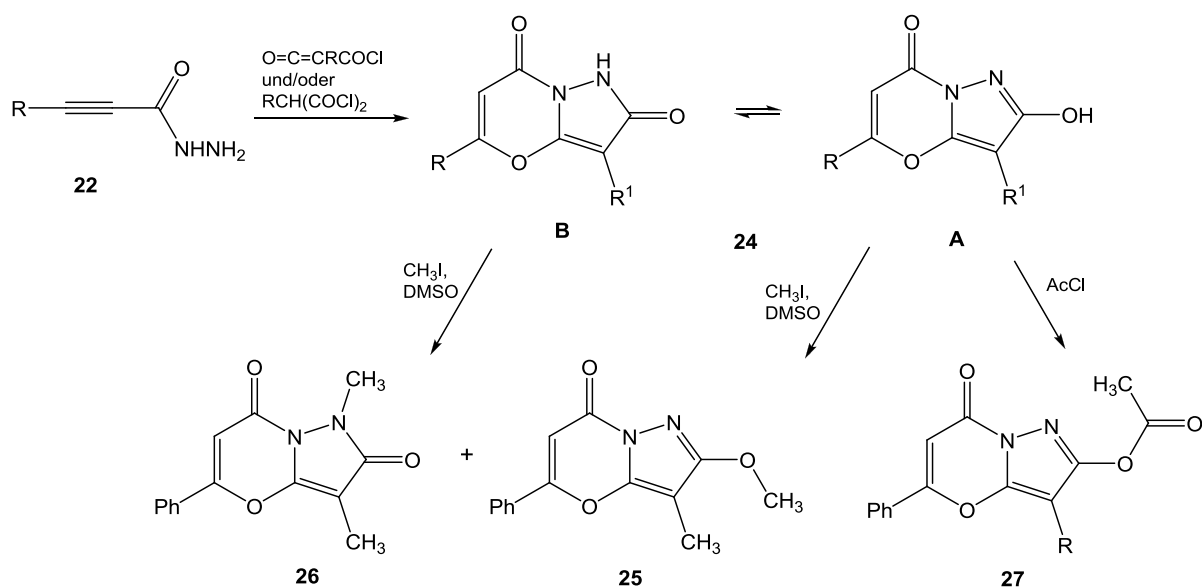


Beim Versuch, aus disubstituierten Malonylchloriden und Arylpropinamiden analog zu entsprechenden 1,3-Oxazinen **31** zu gelangen, wurden offenkettige monoacylierte Arylpropenamide **20** erhalten, die sich als instabil erwiesen und zu **21** decarboxylierten.

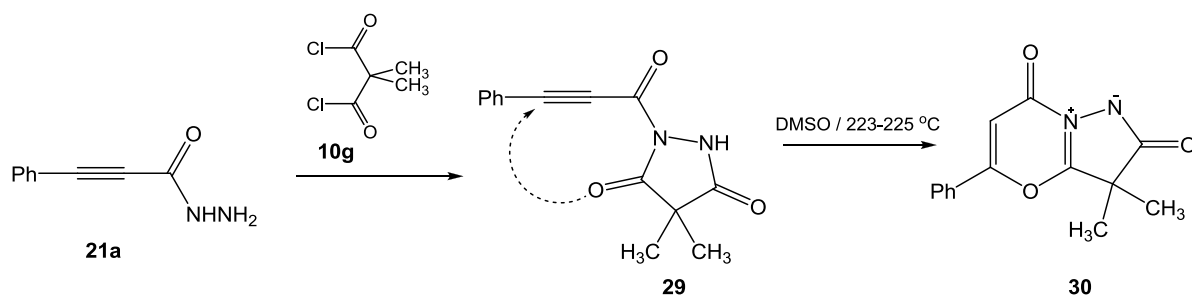


Der zweite Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit den Reaktionen von Arylpropinhydraziden (**22**) und Malonylchloriden. Durch die Umsetzung von **22** mit un- oder monosubstituierten Malonylchloriden konnte ein neuartiges heterocyclisches System - Pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-on (**24**) - erschlossen werden, welches zur Ausbildung eines Tautomerengleichgewichts **24 A** und **24 B** befähigt ist. Die Verbindungen **24** ergaben nach Alkylierung mit Iodmethan ein Gemisch aus *N*- **26** und *O*-alkylierten **25** Derivaten. Eine Acylierung mit Acetylchlorid dagegen lieferte nur *O*-acyliertes Produkt **27**. Daneben zeigen die NMR-Untersuchungen (NOESY-Experiment), dass das in DMSO gelöste 2-Hydroxy-3,5-diphenyl-7*H*-pyrazolo[5,1-

b[[1,3]oxazin-7-on (**24f**) vor allem als (*OH*)-Tautomer existiert. Dasselbe Tautomer wurde für 2-Hydroxy-3-methyl-5-phenyl-7*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-on (**24b**) mittels der Röntgenkristallstrukturanalyse nachgewiesen.

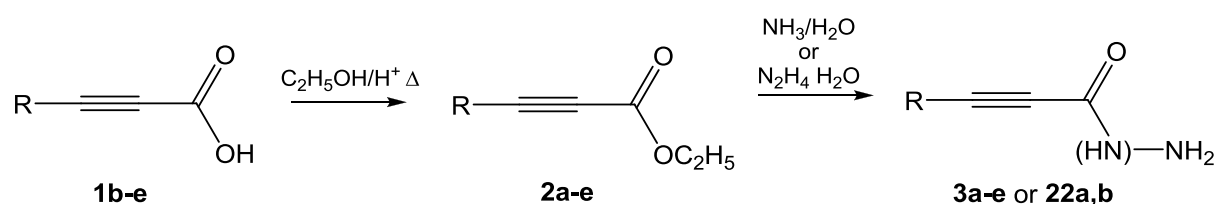


Die Reaktion des Phenylpropinhydrazides mit Dimethylmalonylchlorid führte zu 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion (**29**), das theoretisch in den tautomeren (*OH/NH*)-Formen vorliegen kann. Eine zweifelsfreie Absicherung der Struktur **29**, das als (*NH*)-Form in kristalliner Form vorliegt, erfolgte mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse. Interessanterweise erfuhr **29** durch Erhitzen zur Schmelze oder beim Stehenlassen in DMSO eine Cyclisierung zum 3,3-Dimethyl-2,7-dioxo-5-phenyl-3,7-dihydro-2*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-8-ium-1-id **30**.

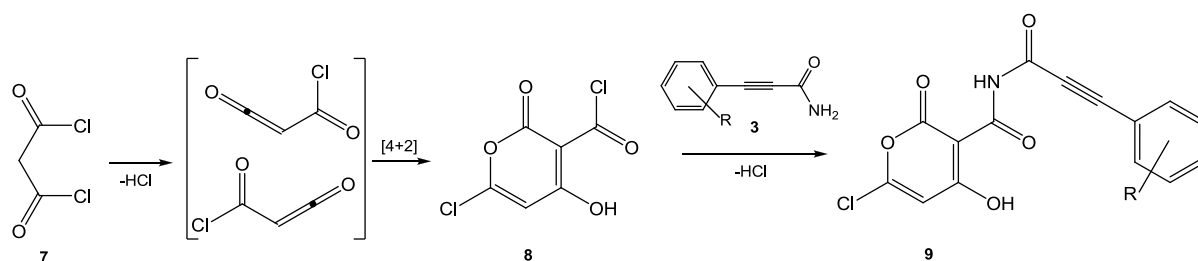


6 Summary

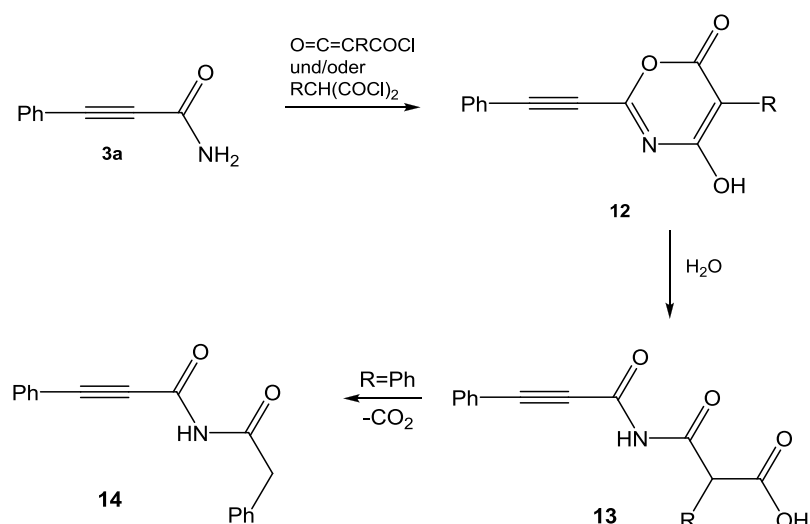
The present work deals with the synthesis of various heterocyclic ring systems obtained from the chemical reaction of 3-aryl-2-propynamides and 3-aryl-2-propynehydrazides with malonyl chlorides. The 3-aryl-2-propynamides and 3-aryl-2-propynehydrazides were obtained from the reaction of alkyneic acid ester with aqueous ammonia solution or hydrazine hydrate in ethanol.



The first part of the present thesis is dedicated to the reactivity of 3-aryl-2-propynamides towards various malonyl chlorides. It was possible to prepare 6-chlor-4-hydroxy-2-oxo-*N*-(3-arylprop-2-ynoyl)-2*H*-pyran-3-carboxamide (**9**) by the reaction of arylpropynamides with malonyl chlorides or 6-chlor-4-hydroxy-2-oxo-2*H*-pyran-3-carbonylchloride (**8**), under mild conditions.

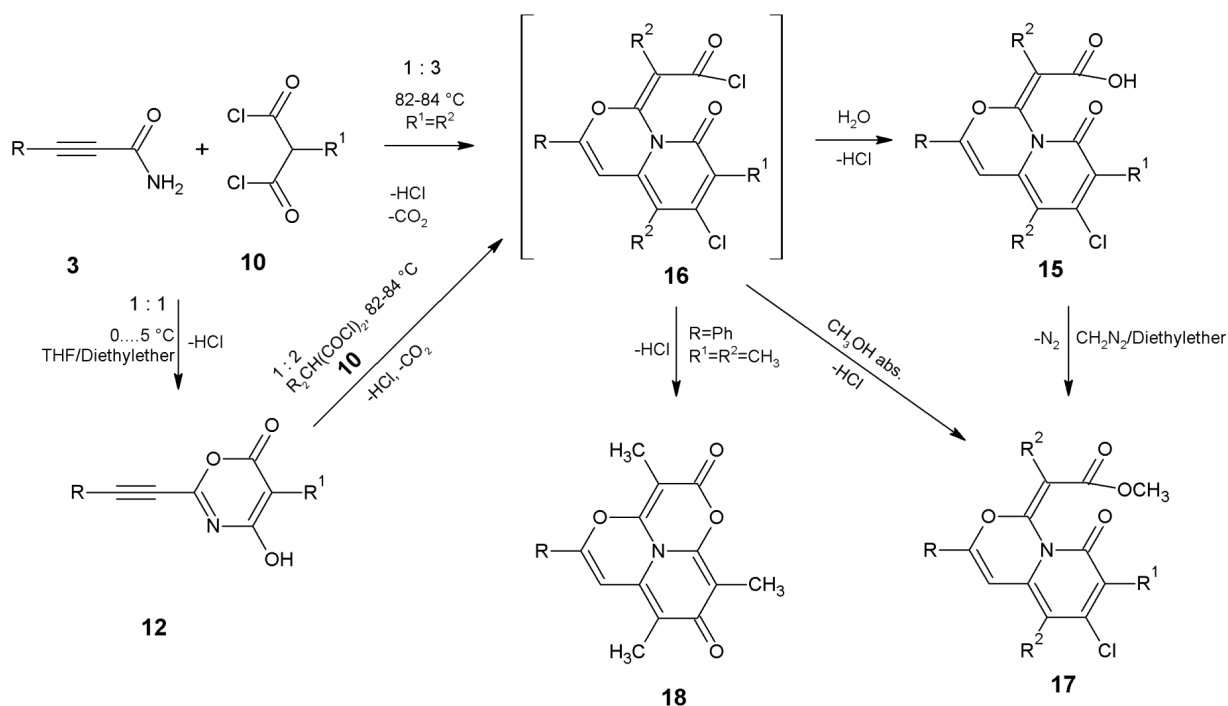


Depending on the reaction conditions and the nature of the reagents, treatment of amides **3** with monosubstituted malonyl chlorides offered access to various types of heterocycles. The reaction of 3-phenyl-2-propynamide with monosubstituted malonyl chlorides or (chlorcarbonyl)ethylketen **11** took place under mild conditions (0-5 °C) without the participation of the triple bond to the expected 5-substituted 4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6*H*-1,3-oxazin-6-ones (**12**), which proved to be unstable compounds. When left in DMSO solution, 4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6*H*-1,3-oxazin-6-one (**12**) suffered a gradual hydrolytic ring opening to **13** and, in the case of 4-hydroxy-5-phenyl-2-(phenylethynyl)-6*H*-1,3-oxazin-6-one (**12e**), additional decarboxylation delivered imide **14**.



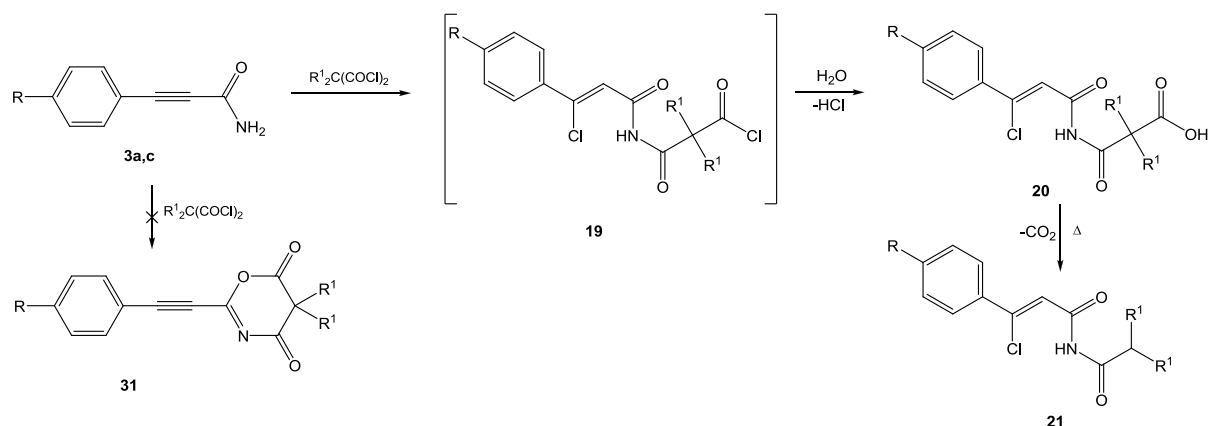
By applying higher temperatures (80-82 °C) the formation of (2*E*)-2-(6-chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-phenyl-8*H*-pyrido[1,2-*c*][1,3]oxazine-1-ylidene)carbonylchlorides (**16**) occurred, which were found to be unstable and underwent facile hydrolysis to the carboxylic acid **15**, which in turn could be cleanly converted into the corresponding methyl ester.

As an exception, the reaction of 3-phenyl-2-propynamide with methylmalonyl chloride delivered exclusively 3,7,9-trimethyl-5-aryl-2*H*,8*H*-1,4-dioxo-9*b*-azaphenalene-2,8-dione (**18**) via the corresponding intermediate **16**. The structures of **12**, **15** and **18** were verified by X-ray crystallography, in addition to NMR spectroscopic experiments.

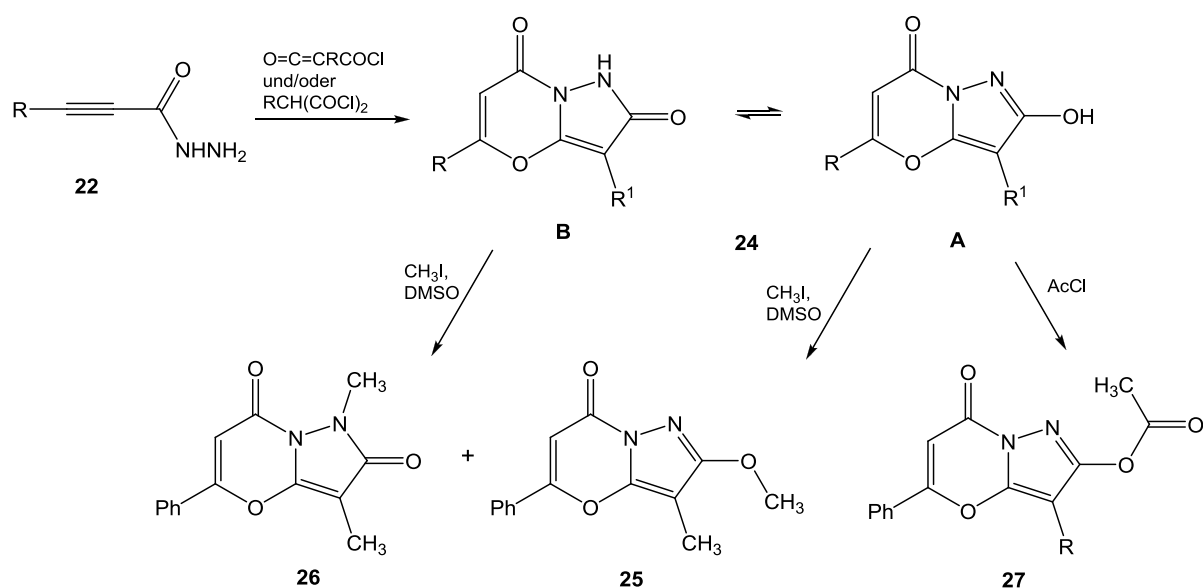


Attempts to achieve the corresponding 1,3-oxazines **31** from *disubstituted* malonyl chlorides and arylpropinamides furnished open-chained monoacylated

arylpropenamides **20**, lacking a triple bond. These compounds were found to be unstable and underwent easily decarboxylation to give **21**.

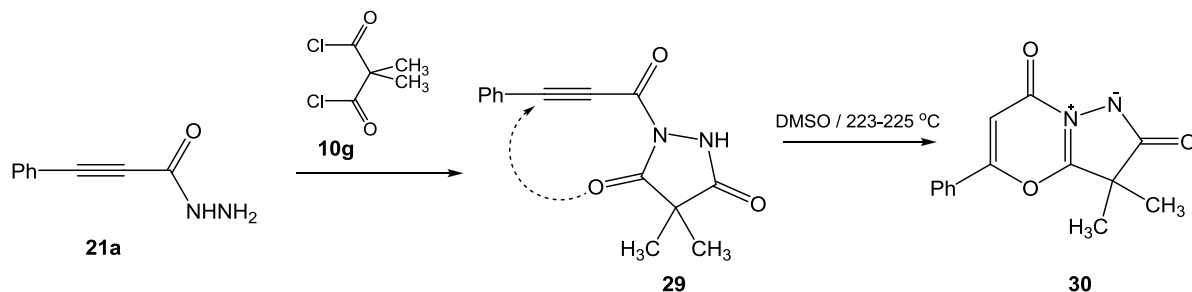


The second part of this thesis deals with the reactions of 3-aryl-2-propynehydrazides (**22**) and malonyl chlorides. By the reaction of **22** with un- or mono-substituted malonyl chlorides a novel heterocyclic system was formed, namely pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazine-7-one (**24**), which was found to exist in a tautomeric equilibrium of **24A** and **24B**. Treatment with iodomethane furnished mixtures of *N*- and *O*-alkylated derivatives **26/25**. However, acetylation produced exclusively the *O*-acylated product **27**. NMR experiments (NOESY) showed that 2-hydroxy-3,5-diphenyl-7*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazine-7-one (**24f**) mainly exist as an (*OH*)-tautomer. The same tautomer was detected for 2-hydroxy-3-methyl-5-phenyl-7*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazine-7-one (**24b**) by X-ray crystal structure analysis.



The reaction of 3-phenyl-2-propynehydrazide with dimethylmalonyl chloride furnished 4,4-dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidine-3,5-dione (**29**). Unambiguous

structural assignment of **29**, which crystallizes as the (*NH*)-tauomer, was achieved by X-ray crystal structure analysis. Interestingly, on heating to melting point or when left in DMSO solution, **29** underwent cyclisation to 3,3-dimethyl-2,7-dioxo-5-phenyl-3,7-dihydro-2*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-8-ium-1-ide **30**.



7 Experimentaltteil

7.1 Verzeichnis der Geräte und Analysemethoden

Die Bestimmung der **Schmelzpunkte** erfolgte mit einem SMP1-Heiztischmikroskop (Stuart Scientific) ohne Korrektur.

IR-Spektren wurden als KBr-Pressling oder als Film auf NaCl-Fenster an einem Varian 800 FT-IR vermessen.

Die **Massenspektren** wurden an einem Finnigan MAT 311A Massenpektrometer durchgeführt:

- Quelltemperatur 200 °C;
- Elektronenstoß-Ionisation (EI);
- Elektronenbeschleunigung: 70 eV;
- Einheit m/z (Quotient aus der Masse m und der Ladung z).

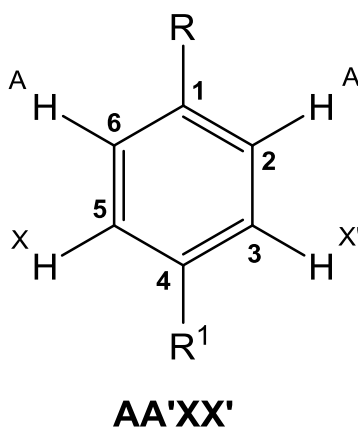
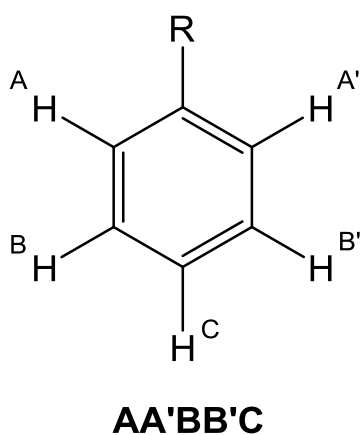
Die **Elementaranalysen** (C, H, N) wurden mit dem Elementanalysator Heraeus CHN-O-Rapid erstellt. Die Cl- und Br-Bestimmung erfolgte durch potentiometrische Titration mit 0,01 M AgNO₃-Lösung nach Verbrennung in der „Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“. Die berechneten (ber.) und gefundenen (gef.) Werte wurden in Prozent angegeben.

Die detaillierte Strukturaufklärung der synthetisierten Verbindungen erfolgte durch eindimensionale **NMR-spektroskopische Methoden** wie ¹H-NMR und ¹³C-NMR, sowie zweidimensionalen Methoden, wie H,H-COSY (engl. homonuclear correlation spectroscopy), HSQC (engl. heteronuclear single quantum coherence), HMBC (engl. heteronuclear multiple bond coherence), NOESY (engl. nuclear overhauser enhancement spectroscopy).

NMR-Spektren wurden an einem Bruker Avance 400 oder AV 400 Spektrometer mit einer ¹H-Resonanz von 400 MHz und einer ¹³C-Resonanz von 100 MHz gemessen. Die

chemischen Verschiebungen sind in ppm (parts per million) und die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Die Referenzierung erfolgte intern auf das SiMe_4 ($\delta = 0$ ppm). Ermittlung der Protonenverhältnisse erfolgte durch Integration.

Es wurden folgende Abkürzungen der durch Spin-Kopplung auftretenden Signalmultiplizitäten verwendet: s = Singulett, br. s = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, sxt = Sextett, sep = Septett, m = Multiplett. Die Protonensignale von Spin-Spin-Systemen höherer Ordnung und zwar für Typ AA'XX' (Benzolderivaten mit zwei verschiedenen Substituenten in *p*-Stellung) und Typ AA'BB'C (monosubstituierte Benzolderivaten), welche als ein Duplett oder ein Triplett mit „falschen“ Intensitätsverhältnissen innerhalb der Multipletts und auch mit Feinkopplungen auftreten, wurden als „Pseudodublett“ (Ψ d) oder „Pseudotriplett“ (Ψ t) bezeichnet.



^{13}C -NMR-Spektren wurden als breitbandenkoppelte oder DEPT-Spektren aufgenommen. Es wurden folgende Abkürzungen verwendet: quart = quartäres C-Atom; tert = tertiäres C-Atom; sek = sekundäres C-Atom; p = primäres C-Atom.

Die **2D- ^1H , ^{13}C -HSQC-NMR-Spektren** wurden für $^1J(^{13}\text{C}, ^1\text{H}) = 145$ Hz und die **2D- ^1H , ^{13}C -HMBC-NMR-Spektren** wurden für $^{n>1}J(^{13}\text{C}, ^1\text{H}) = 10$ Hz optimiert.

Die Mischzeit für den **2D- ^1H , ^1H -NOESY-NMR-Spektren** betrug 2,5 s und relaxation delay - 2 s. Die längere Mischzeit war erforderlich zur Detektion von positivem NOE-Peak zwischen (OH)-Proton und den *ortho*-Protonen des Phenylkerns von Stuktur **24f**.

Röntgenstrukturanalysen wurden an einem Bruker AXS Smart APEX Diffraktometer durchgeführt:

- CCD-Detektor (Flächenzähler)
- Molybdän-Quelle, Incoatec Microfocus Source I μ STM (30 Watt, Luftkühlung)
- Cryostream-Stickstoffstrom-Kühlung, 100 - 300 K (Oxford Cryosystems)

Als stationäre Phase für die **Säulenchromatographie (SC)** wurde Kieselgel MP Silica 100 – 200 (aktiv 60 Å) der Firma MP Biomedicals verwendet. Für die **Dünnschichtchromatographie (DC)** wurden DC-Mikroarten Polygram SIL G/UV₂₅₄ von der Firma Macherey-Nagel mit einer Schichtdicken von 0.2 mm Kieselgel verwendet. Die Chromatographie wurde über eine Laufstrecke von 4-6 cm mit Kammersättigung durchgeführt.

Als **Trockenmittel für organische Phasen** wurde wasserfreies Magnesiumsulfat verwendet.

7.2 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 2

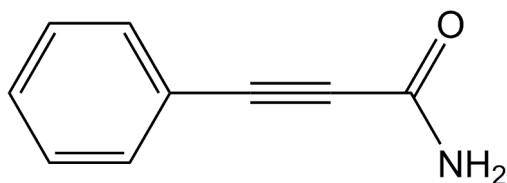
7.2.1 Darstellung der Arylpropinamide **3a-e** (Abschnitt 2.2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 1

15 mmol Arylpropinsäure und 50 ml Ethanol werden mit 1 mmol konz. Schwefelsäure versetzt und 5 Stunden lang unter Feuchtigkeitsausschluß rückfliessend erhitzt. Danach wird der überschüssige Alkohol unter verringerten Druck abdestilliert und auf den verbleibenden Rückstand die 5-fache Menge Eiswasser hinzugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase nochmals dreimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschliessend mit konz. Sodalösung entsäuert, mit Wasser neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Kolbenrückstand wird in einer 25%igen wässrigen Ammoniaklösung (60 mmol) suspendiert und bei Raumtemperatur 24 h lang gerührt. Der entstandene Niederschlag wird nachfolgend abfiltriert und aus einem entsprechenden organischen Lösungsmittel umkristallisiert.

Der Phenylpropinsäureethylester wurde käuflich erworben.

3-Phenylprop-2-inamid **3a** ^[104]

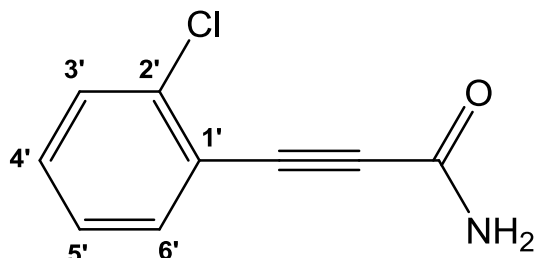


Nach **AAV 1**. Das Produkt wird aus Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute: 92%, farblose Kristalle; Schmp.: 100-102 °C; IR (KBr): $\nu = 3383$ und 3179 cm^{-1} (NH_2), 2223 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1654 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8.18 und 7.71 (beide s, beide 1H, NH_2), 7.57 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.51 (Ψ t, 1H, *p*-CH-Ar), 7.46 (Ψ t, 2H, *m*-CH-Ar); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 153.9 ($\text{C}=\text{O}$), 132.2 (*o*-CH-Ar), 130.2 (*p*-CH-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 119.9 (*i*-C-Ar), 84.2 und 82.8

(C≡C); C₉H₇NO [145.16]: Ber.: C, 74.47; H, 4.86; N, 9.65. Gef.: C, 74.59; H, 4.84; N, 9.57.

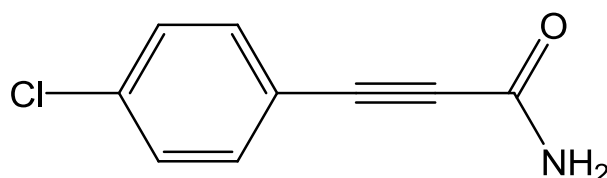
3-(2-Chlorphenyl)prop-2-inamid **3b**^[152, 153]



Nach **AAV 1**. Das Produkt wird aus Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 72%, farblose Kristalle; Schmp.: 121-122 °C; IR (KBr): $\nu = 3318$ und 3162 cm⁻¹ (NH₂), 2225 cm⁻¹ (C≡C), 1655 cm⁻¹ (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.25 und 7.81 (beide s, beide 1H, NH₂), 7.69 (Ψd, 1H, H-6'), 7.62 (Ψd, 1H, H-3'), 7.52 (Ψt, 1H, H-4'), 7.44 (Ψt, 1H, H-5'); ¹³C {¹H} NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 153.4 (C=O), 135.1 (C-2'), 134.3 (C-6'), 131.8 (C-4'), 129.7 (C-3'), 127.6 (C-5'), 119.8 (C-1'), 84.5 (C-2), 79.2 (C-3); C₉H₆ClNO [179.60]: Ber.: C, 60.19; H, 3.37; Cl, 19.74; N, 7.80. Gef.: C, 60.07; H, 3.38; Cl, 19.75; N, 7.87.

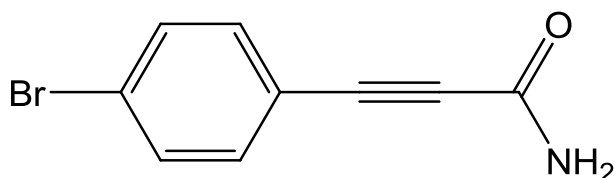
3-(4-Chlorphenyl)prop-2-inamid **3c**^[154]



Nach **AAV 1**. Das Produkt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 78%, farblose Kristalle; Schmp.: 186-188°C; IR (KBr): $\nu = 3399$ und 3172 cm⁻¹ (NH₂), 2218 cm⁻¹ (C≡C), 1656 cm⁻¹ (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.21 und 7.75 (beide s, beide 1H, NH₂), 7.60 (Ψd, 2H, *o*-CH-Ar), 7.54 (Ψd, 2H, *m*-CH-Ar); ¹³C {¹H} NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 153.7 (C=O), 135.0 (*p*-Cl-C-Ar), 133.8 (*o*-CH-Ar), 129.2 (*m*-CH-Ar), 118.9 (*i*-C-Ar), 85.2 (C-2), 81.6 (C-3); C₉H₆ClNO [179.60]: Ber.: C, 60.19; H, 3.37; Cl, 19.74; N, 7.80. Gef.: C, 60.29; H, 3.37; Cl, 19.64; N, 7.92.

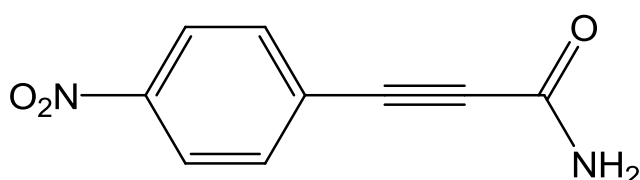
3-(4-Bromphenyl)prop-2-inamid **3d**



Nach **AAV 1**. Das Produkt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 76%, farblose Kristalle; Schmp.: 202-204 °C (Zersetzung); IR (KBr): $\nu = 3386$ und 3172 cm^{-1} (NH_2), 2216 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1655 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8.23 und 7.75 (beide s, beide 1H, NH_2), 7.68 (Ψd , 2H, *o*-CH-Ar), 7.52 (Ψd , 2H, *m*-CH-Ar); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 153.6 ($\text{C}=\text{O}$), 133.9 (*o*-CH-Ar), 132.0 (*m*-CH-Ar), 123.7 (*p*-Br-C-Ar), 119.1 (*i*-C-Ar), 85.1 (C-2), 81.6 (C-3); $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNO}$ [224.05]: Ber.: C, 48.25; H, 2.70; Br, 35.66; N, 6.25. Gef.: C, 48.04; H, 2.83; N, 6.24.

3-(4-Nitrophenyl)prop-2-inamid **3e**



Nach **AAV 1**. Das Produkt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

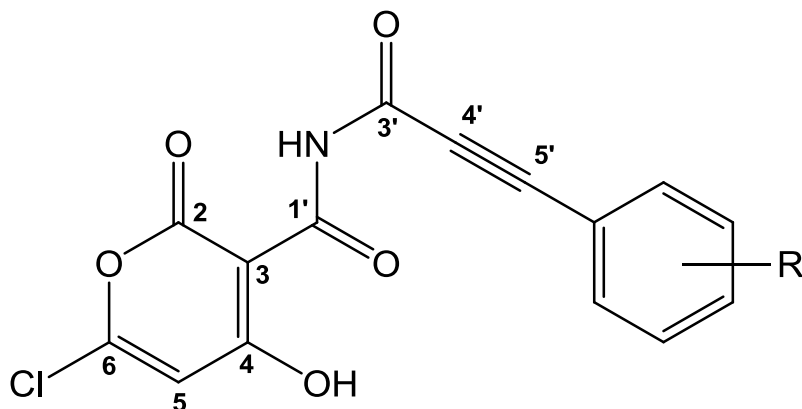
Ausbeute: 67%, gelbe Kristalle; Schmp.: 192-194 °C (Zersetzung); IR (KBr): $\nu = 3406$ und 3155 cm^{-1} (NH_2), 2220 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1662 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8.35 und 7.88 (beide s, beide 1H, NH_2), 8.30 (Ψd , 2H, *o*-CH-Ar), 7.85 (Ψd , 2H, *m*-CH-Ar); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 153.4 ($\text{C}=\text{O}$), 147.9 (*p*- NO_2 -C-Ar), 133.4 (*o*-CH-Ar), 126.7 (*i*-C-Ar), 124.2 (*m*-CH-Ar), 87.8 (C-2), 80.6 (C-3); $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ [190.16]: Ber.: C, 56.85; H, 3.18; N, 14.73. Gef.: C, 56.64; H, 3.24; N, 14.59.

7.2.2 Darstellung der 6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-N-(3-arylprop-2-inoyl)-2H-pyran-3-carboxamide **9a-d** (Abschnitt 2.3)

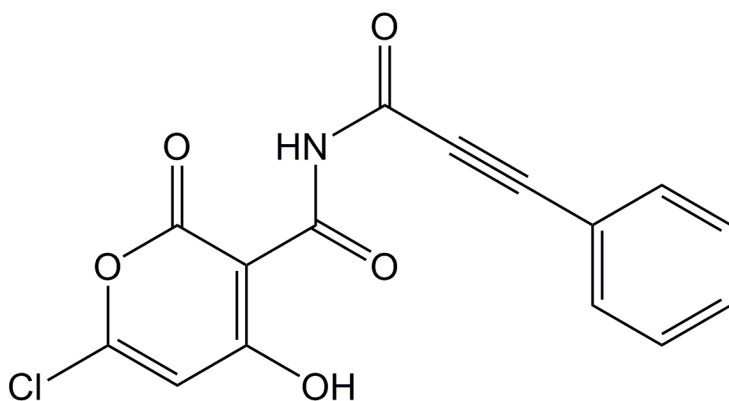
Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 2**

2 mmol des entsprechenden Arylpropinamids **3a-d** werden in 10 ml abs. Diethylether oder THF gelöst. Zu dieser Lösung wird unter Eiskühlung und kräftigem Rühren Malonylchlorid **7**, gelöst in selbigem Lösungsmittel, in 10%igen Überschuss über einen Zeitraum von 20 Minuten hinzugetropft. Nach der Zugabe wird die Mischung

1-2 Stunden bei -5 bis 0 °C gerührt. Das Produkt fällt als gelber Niederschlag aus, welcher abfiltriert und aus einem entsprechenden organischen Lösungsmittel umkristallisiert wird.



6-Chlor-4-hydroxy-2-oxo-N-(3-phenylprop-2-inoyl)-2H-pyran-3-carboxamid **9a**



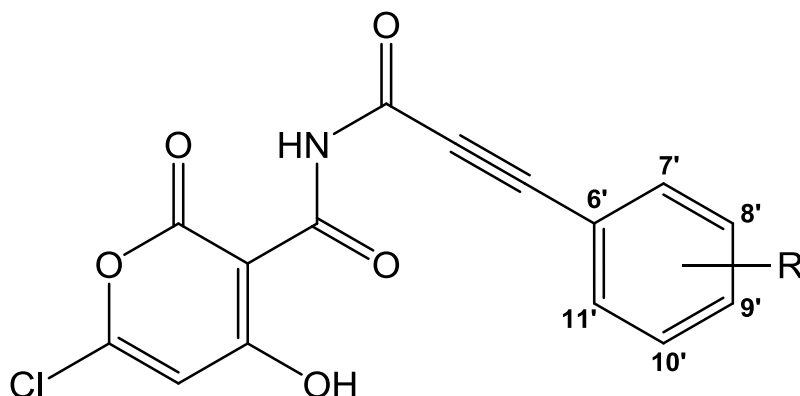
Nach **AAV 2**. Das Produkt wird aus Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 74% (0.47g), gelbe Kristalle; Schmp.: 140-143 °C (Zersetzung); IR (KBr): $\nu = 3250 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 3103 cm^{-1} (NH), 2231 cm^{-1} (C≡C), 1714 cm^{-1} (C=O), 1676 cm^{-1} (C=O), 1655 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 15.44 (s, 1H, OH), 11.29 (s, 1H, NH), 7.64 (Ψd, 2H, *o*-CH-Ar), 7.51 (Ψt, 1H, *p*-CH-Ar), 7.41 (Ψt, 2H, *m*-CH-Ar), 6.34 (s, 1H, H-5); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ ppm: 180.3 (C-4), 168.5 (C-1'), 161.1 (C-2), 155.8 (C-6), 150.2 (C-3'), 133.3 (*o*-CH-Ar), 131.2 (*p*-CH-Ar), 128.7 (*m*-CH-Ar), 119.3 (*i*-C-Ar), 103.1 (C-5), 91.8 (C-5'), 91.2 (C-3), 82.8 (C-4'); $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClNO}_5$ [317.68]: Ber.: C, 56.71; H, 2.54; Cl, 11.16; N, 4.41. Gef.: C, 56.68; H, 2.54; Cl, 11.44; N, 4.64.

Kristalle der Verbindung **9a** für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch langsames Auskristallisieren aus Dichlormethan bei Raumtemperatur gewonnen. Der vermessene Kristall $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClNO}_5$ (hellgelbe Plättchen) gehört zu einem triklinen Kristallsystem,

Raumgruppe $P\bar{1}$; Elementarzelle Parameter: $a = 7.048 (5) \text{ \AA}$, $b = 7.069 (5) \text{ \AA}$, $c = 13.758 (9) \text{ \AA}$, $\alpha = 91.262 (9)^\circ$, $\beta = 98.838 (9)^\circ$, $\gamma = 98.772 (9)^\circ$, $Z = 2$, $D_x = 1.578 \text{ mg/m}^3$, 4233 gemessenen Reflexen, 2796 von unabhängigen Reflexen und 2167 Reflexen mit $I > 2\sigma(I)$.

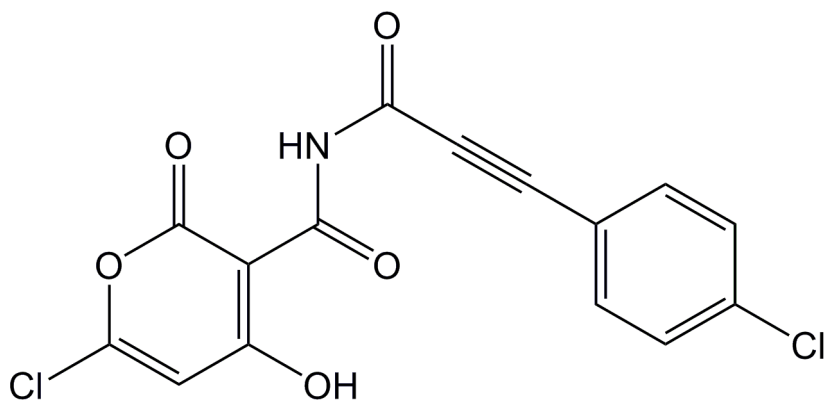
6-Chlor-N-[3-(2-chlorphenyl)prop-2-inoyl]-4-hydroxy-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamid **9b**



Nach **AAV 2**. Das Produkt wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 54% (0.38 g), gelbes Pulver; Schmp.: 143-145 °C (Zersetzung); IR (KBr): $\nu = 3221 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 3091 cm^{-1} (NH), 2224 cm^{-1} (C \equiv C), 1708 cm^{-1} (C=O), 1674 cm^{-1} (C=O), 1655 cm^{-1} (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 15.38 (s, 1H, OH), 11.38 (s, 1H, NH), 7.66 (Ψ d, 1H, H-11'), 7.48 (Ψ d, 1H, H-8'), 7.42 (Ψ t, 1H, H-9'), 7.31 (Ψ t, 1H, H-10'), 6.34 (s, 1H, H-4); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ ppm: 190.3 (C-4), 168.4 (C-1'), 161.1 (C-2), 155.9 (C-6), 149.9 (C-3'), 137.2 (C-7'), 135.0 (C-9'), 132.2 (C-11'), 129.7 (C-8'), 126.8 (C-10'), 119.6 (C-6'), 103.1 (C-5), 91.3 (C-5'), 87.7 (C-3), 86.7 (C-4'); C₁₅H₇Cl₂NO₅ [352.13]: Ber.: C, 51.16; H, 2.00; Cl, 20.14; N, 3.98. Gef.: C, 51.24; H, 2.10; Cl, 19.60; N, 4.23.

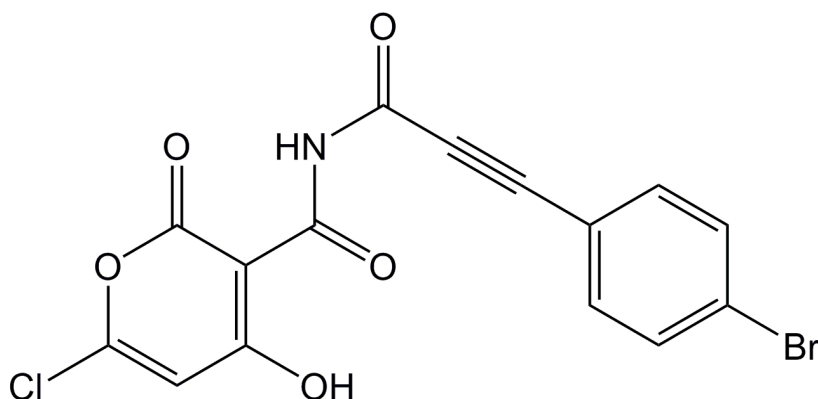
6-Chlor-N-[3-(4-chlorphenyl)prop-2-inoyl]-4-hydroxy-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamid **9c**



Nach **AAV 2**. Das Produkt wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 63% (0.44 g), gelbe Kristalle; 180-182°C (Zersetzung); IR (KBr): $\nu = 3219 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 3099 cm^{-1} (NH), 2226 cm^{-1} (C≡C), 1709 cm^{-1} (C=O), 1674 cm^{-1} (C=O), 1652 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 15.38 (s, 1H, OH), 11.30 (s, 1H, NH), 7.59 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.40 (Ψ d, 2H, *m*-CH-Ar), 6.35 (s, 1H, H-4); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMF-}d_7$) δ ppm: 13.56 (br. s, 2H, OH und NH), 7.93 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.70 (Ψ d, 2H, *m*-CH-Ar), 5.83 (s, 1H, H-4); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, $\text{DMF-}d_7$) δ ppm: 168.4 (C-4), 166.7 (C-1'), 159.3 (C-2), 153.5 (C-6), 151.4 (C-3'), 137.7 (*p*-Cl-C-Ar), 135.2 (*o*-CH-Ar), 129.7 (*m*-CH-Ar), 117.4 (*i*-C-Ar), 95.9 (C-5), 93.5 (C-5'), 90.1 (C-3), 81.9 (C-4'); $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_5$ [352.13]: Ber.: C, 51.16; H, 2.00; Cl, 20.14; N, 3.98. Gef.: C, 51.29; H, 2.07; Cl, 19.73; N, 4.21.

N-[3-(4-bromphenyl)prop-2-inoyl]-6-chlor-4-hydroxy-2-oxo-2H-pyran-3-carboxamid **9d**



Nach **AAV 2**. Das Produkt wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 57% (0.45 g), gelbe Kristalle; 268-279°C (Zersetzung); IR (KBr): $\nu = 3259 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 3097 cm^{-1} (NH), 2230 cm^{-1} (C≡C), 1706 cm^{-1} (C=O), 1674 cm^{-1} (C=O), 1658 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMF-}d_7$) δ ppm: 13.56 (br. s, 1H, OH), 11.85 (br. s, 1H, NH), 7.85 (s, 4H, *o*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 5.82 (s, 1H, H-4); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz,

DMF- d_7) δ ppm: 168.4 (C-4), 166.6 (C-1'), 159.2 (C-2), 153.5 (C-6), 151.4 (C-3'), 135.2 und 132.6 (*o*-CH-Ar und *m*-Cl-C-Ar), 126.4 (*p*-CH-Ar), 117.8 (*i*-C-Ar), 95.8 (C-5), 93.6 (C-5'), 90.2 (C-3), 82.0 (C-4'); C₁₅H₇BrClNO₅ [396.58]: Ber.: C, 45.43; H, 1.78; Br, 20.15; Cl, 8.94; N, 3.53. Gef.: C, 45.34; H, 1.93; Br, 19.85; Cl, 9.30; N, 3.64.

7.2.3 Darstellung der Malonylchloride **10a-h** bzw. (Chlorcarbonyl)ethylketen **11a,b**

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 3**

100 mmol der mono- oder disubstituierten Malonsäure werden mit 300 mmol Thionylchlorid unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt bis die Gasentwicklung beendet ist. Das überschüssige Thionylchlorid wird anschliessend unter reduziertem Druck entfernt und der resultierende ölige Rückstand im Hochvakuum destilliert.

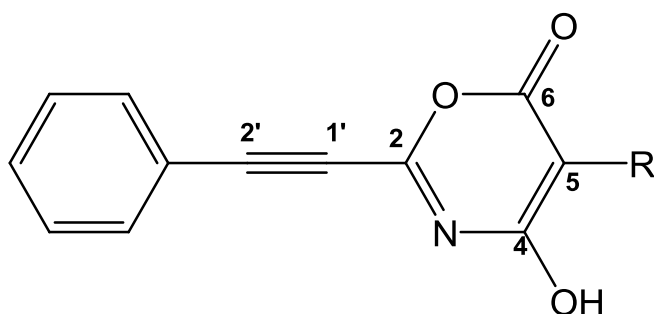
10	R	R ¹	Ausb. [%]	ρ , g/ml	Sdp. [°C / mbar]	Sdp. (Lit.)
a	H	CH ₃	57	1.45	25 / 1.9	-
b	H	CH ₂ CH ₃	62	1.27	22 / 8.8*10 ⁻¹	(75-78 / 22 mmHg) ^[94] 54-55 °C / 23.0-24.7 mmHg ^[155]
c	H	CH(CH ₃) ₂	72	1.16	33 / 9*10 ⁻¹	-
d	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	64	1.18	40 / 7.4*10 ⁻¹	-
e	H	Ph	91	1.30	105-106 / 5	(84-85 / 0.2 mmHg) ^[106]
f	H	CH ₂ Ph	59	1.22	84-85 / 9.5*10 ⁻¹	(110-112 / 0.2 mmHg) ^[106]
g	CH ₃	CH ₃	92	1.45	80-82 / 81	77 / 80mbar ^[156] 150-152 / 760 mmHg ^[157] 75 / 20-25 mmHg ^[158]
h	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	87	1.14	120-122 / 1*10 ³	-

Das unsubstituierte Malonylchlorid **7** wurde käuflich erworben.

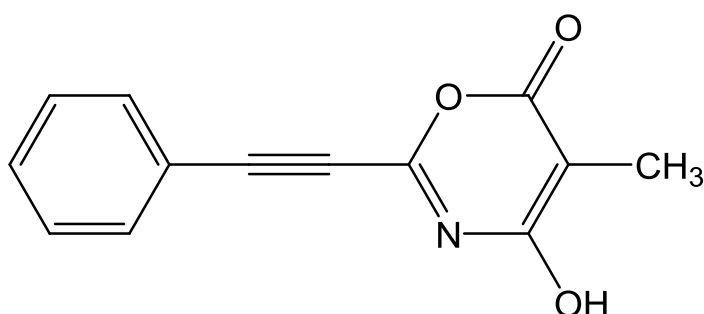
7.2.4 Darstellung der 5-substituierten 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-one **12a-g** (Abschnitt 2.4.1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 4

3 mmol des Phenylpropinamides **3a** werden in 20 ml abs. Diethylether oder THF gelöst. Zu dieser Lösung wird unter Eiskühlung und kräftigem Rühren das entsprechende monosubstituierte Malonylchlorid **10a-f** in 3-5 %igem Überschuss hinzugegeben. Nach der Zugabe wird die Reaktionsmischung über Nacht (ca. 12-14 Stunden) im Kühlschrank stehen gelassen. Das Produkt scheidet sich allmählich kristallin ab. Nach dem Abtrennen und Waschen mit Diethylether werden die Zielverbindungen analysenrein erhalten.



4-Hydroxy-5-methyl-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on **12a**

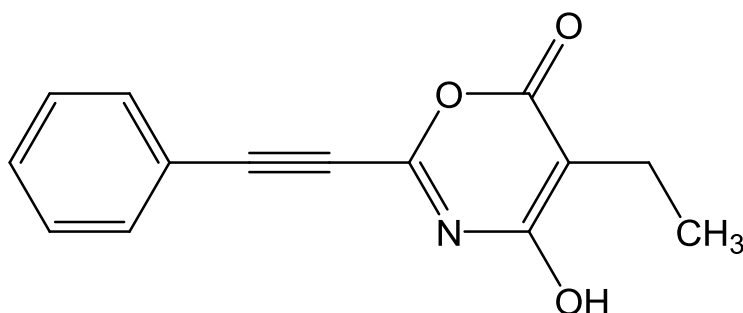


Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.34 ml Methylmalonylchlorid nach Vorschrift **AAV 4**.

Ausbeute: 74% (0.32 g), hellgelbe Kristalle; Schmp.: 184-186 °C (Zersetzung); IR (KBr): 2215 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1747 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1635 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.74 (br. s, 1H, OH), 7.71 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.61 (Ψ t, 1H, *p*-CH-Ar), 7.53 (Ψ t, 2H, *m*-CH-Ar), 1.80 (s, 3H, CH_3); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm:

164.8 (C-6), 161.3 (C-4), 147.0 (C-2), 132.7 (*o*-CH-Ar), 131.5 (*p*-CH-Ar), 129.2 (*m*-CH-Ar), 118.4 (*i*-C-Ar), 92.8 (C-5), 92.2 (C-2'), 80.7 (C-1'), 8.1 (CH₃); C₁₃H₉NO₃ [227.22]: Ber.: C, 68.72; H, 3.99; N, 6.16. Gef.: C, 68.72; H, 4.01; N, 6.26.

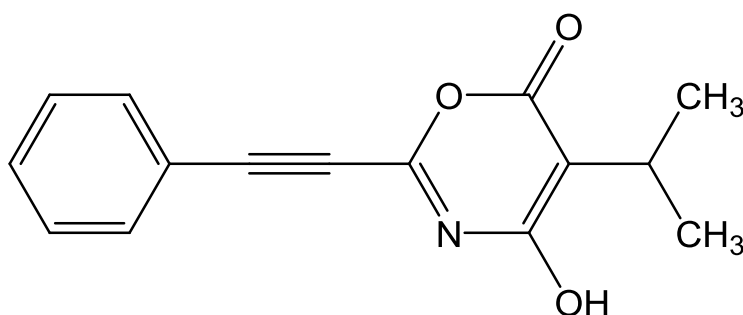
5-Ethyl-4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on **12b**



Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.43 ml Ethylmalonylchlorid nach Vorschrift **AAV 4**.

Ausbeute: 70% (0.51 g), hellgelbe Kristalle; Schmp.: 177-178 °C; IR (KBr): $\nu = 2221$ cm⁻¹ (C≡C), 1744 cm⁻¹ (C=O), 1632 cm⁻¹ (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.77 (br. s, 1H, OH), 7.71 (Ψd, 2H, *o*-CH-Ar), 7.61 (Ψt, 1H, *p*-CH-Ar), 7.53 (Ψt, 2H, *m*-CH-Ar), 2.29 (q, ³J_{HH} = 7.42 Hz, 2H, CH₂), 1.02 (t, ³J_{HH} = 7.42 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 164.6 (C-6), 160.8 (C-4), 147.1 (C-2), 132.7 (*o*-CH-Ar), 131.7 (*p*-CH-Ar), 129.2 (*m*-CH-Ar), 118.4 (*i*-C-Ar), 98.6 (C-5), 91.1 (C-2'), 80.6 (C-1'), 16.1 (CH₂), 12.0 (CH₃); C₁₄H₁₁NO₃ [241.24]: Ber.: C, 69.70; H, 4.60; N, 5.81. Gef.: C, 69.42; H, 4.53; N, 5.84.

4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-5-(propan-2-yl)-6H-1,3-oxazin-6-on **12c**

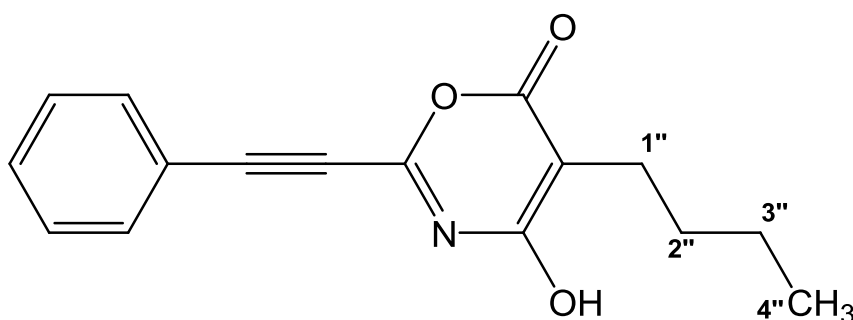


Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.52 ml *i*-Propylmalonylchlorid nach Vorschrift **AAV 4**.

Ausbeute: 62% (0.47 g), farblose Kristalle; Schmp.: 202-203 °C (Zersetzung); IR (KBr): $\nu = 2226$ cm⁻¹ (C≡C), 1744 cm⁻¹ (C=O), 1627 cm⁻¹ (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm: 12.75 (br. s, 1H, OH), 7.69 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.61 (Ψ t, 1H, *p*-CH-Ar), 7.52 (Ψ t, 2H, *m*-CH-Ar), 3.01 (sept, $^3J_{HH} = 7.00$ Hz, 1H, CH), 1.16 (d, $^3J_{HH} = 7.00$ Hz, 6H, CH₃); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 169.6 (C-6), 165.0 (C-4), 152.6 (C-2), 138.0 (*o*-CH-Ar), 136.8 (*p*-CH-Ar), 134.4 (*m*-CH-Ar), 123.7 (*i*-C-Ar), 107.1 (C-2), 96.4 (C-2'), 85.8 (C-1'), 28.9 (>CH), 24.7 (CH₃); C₁₅H₁₃NO₃ [255.27]: Ber.: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49. Gef.: C, 70.38; H, 5.32; N, 5.43.

5-Butyl-4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on **12d**

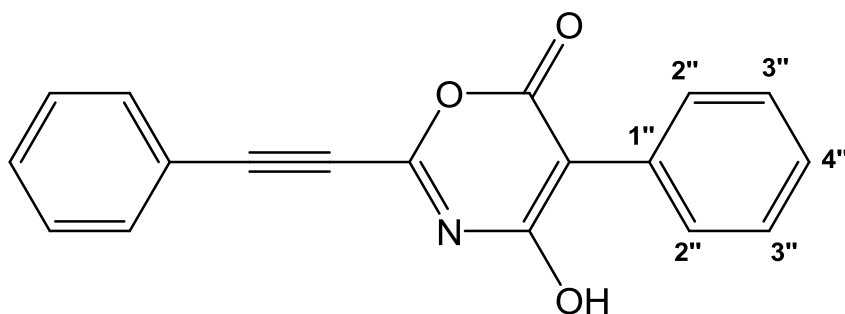


Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.55 ml *n*-Butylmalonylchlorid nach Vorschrift **AAV 4**.

Ausbeute: 65% (0.53 g), gelbe Kristalle; Schmp.: 157-159 °C; IR (KBr): $\nu = 2222$ cm⁻¹ (C≡C), 1743 cm⁻¹ (C=O), 1628 cm⁻¹ (C=N); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 11.08 (br. s, 1H, OH), 7.68 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.56 (Ψ t, 1H, *p*-CH-Ar), 7.46 (Ψ t, 2H, *m*-CH-Ar), 2.52 (Ψ t, 2H, CH₂), 1.60 (Ψ quint, 2H, CH₂), 1.43 (Ψ sext, 2H, CH₂), 0.96 (Ψ t, 3H, CH₃); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ ppm: 163.8 (C-6), 160.7 (C-4), 149.7 (C-2), 133.2 (*o*-CH-Ar), 131.8 (*p*-CH-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 119.1 (*i*-C-Ar), 99.7 (C-5), 96.1 (C-2'), 79.9 (C-1'), 29.7 (C-2''), 23.0 (C-1''), 22.7 (C-3''), 13.9 (C-4''); C₁₆H₁₅NO₃ [269.30]: Ber.: C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. Gef.: C, 70.97; H, 5.46; N, 5.14.

Kristalle der Verbindung **12d** für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch Kristallisation aus Diethylether bei Raumtemperatur erhalten. Der vermessene Kristall C₁₆H₁₅NO₃ (hellgelbe Plättchen) gehört zu einem triklinen Kristallsystem, Raumgruppe $P\bar{1}$. Elementarzelle Parameter: $a = 4.403$ (3) Å, $b = 16.757$ (10) Å, $c = 18.735$ (12) Å, $\alpha = 83.158$ (9)°, $\beta = 86.724$ (9)°, $\gamma = 86.372$ (8)°, $Z = 4$, $D_x = 1.308$ mg/m³, 3819 gemessenen Reflexen, 2979 von unabhängigen Reflexen und 1843 Reflexen mit $I > 2\sigma(I)$.

4-Hydroxy-5-phenyl-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on **12e**^[85]



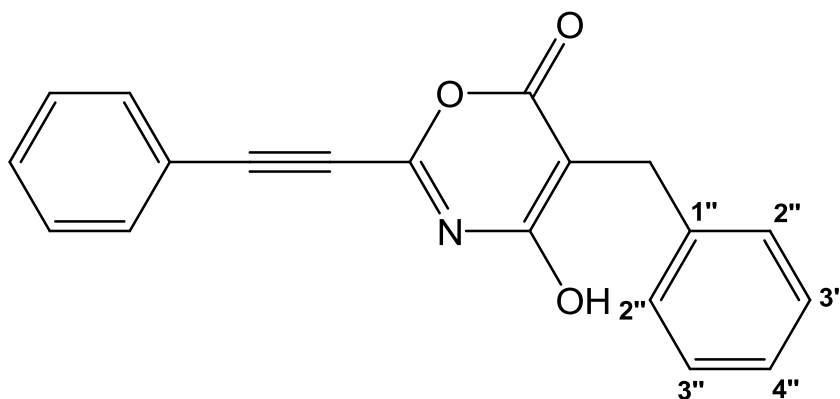
Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.55 ml Phenylmalonylchlorid nach Vorschrift **AAV 4**. Ausbeute: 87% (0.76 g).

Verbindung **12e** wurde auch über die folgende Vorschrift erhalten:

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 5

3 mmol des Phenylpropinamides **3a** werden in 20 ml abs. Dichlorethan gelöst. Zu dieser Lösung wird unter kräftigem Rühren das Phenylmalonylchlorid **10e** bzw. (Chlorcarbonyl)ethylketen **11a** in 10 %igen Überschuss hinzugegeben und danach 90 Minuten rückfließend erhitzt. Die gefärbte Suspension wird filtriert und das Produkt wird mit Dichlorethan und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 89% (0.77 g).

Gelbe Kristalle; Schmp.: 187-189 °C (Zersetzung); IR (KBr): $\nu = 2220 \text{ cm}^{-1}$ (C≡C), 1747 cm^{-1} (C=O), 1620 cm^{-1} (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13.18 (br. s, 1H, OH), 7.74 (Ψd, 2H, *o*-CH-Ar), 7.63 (Ψt, 1H, *p*-CH-Ar), 7.54 (Ψt, 2H, *m*-CH-Ar), 7.52 (Ψd, 2H, H-2''), 7.38 (Ψt, 2H, H-3''), 7.29 (Ψt, 1H, H-4''); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 164.7 (C-6), 160.0 (C-4), 147.8 (C-2), 132.8 (*o*-CH-Ar), 131.6 (*p*-CH-Ar), 130.5 (C-1''), 130.0 (C-2''), 129.2 (*m*-CH-Ar), 127.5 (C-3''), 127.1 (C-4''), 118.3 (*i*-C-Ar), 97.2 (C-5), 91.7 (C-2'), 80.8 (C-1'); C₁₈H₁₁NO₃ [289.28]: Ber.: C, 74.73; H, 3.83; N, 4.84. Gef.: C, 74.79; H, 4.01; N, 4.75.

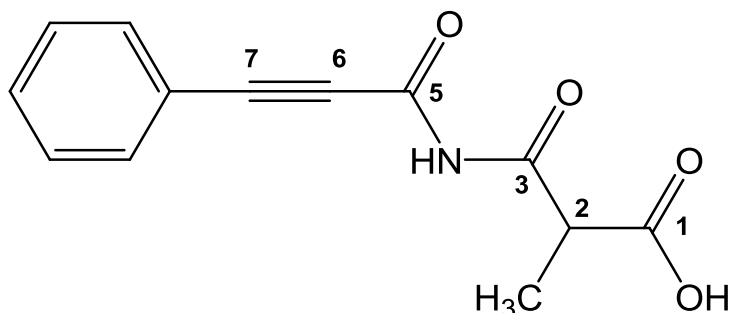
4-Hydroxy-5-benzyl-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on **12g**

Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.63 ml Benzylmalonylchlorid nach Vorschrift **AAV 4**.

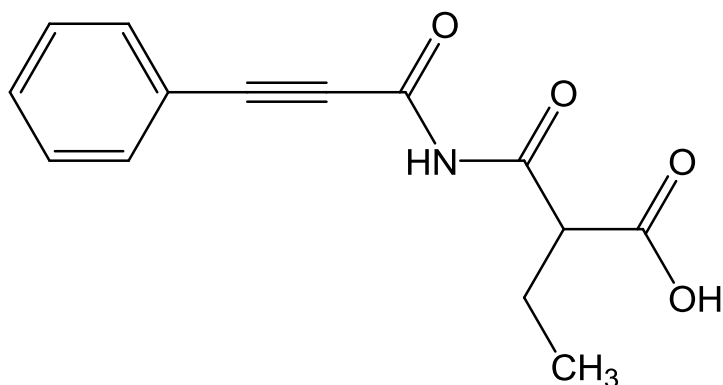
Ausbeute: 61% (0.55 g), hellgelbe Kristalle; Schmp. 179-181 °C (Zersetzung); IR (KBr): $\nu = 2221 \text{ cm}^{-1}$ (C≡C), 1746 cm^{-1} (C=O), 1627 cm^{-1} (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13.05 (br. s, 1H, OH), 7.71 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.60 (Ψ t, 1H, *p*-CH-Ar), 7.52 (Ψ t, 2H, *m*-CH-Ar), 7.25 (m, 4H, H-2'' und H-3''), 7.17 (m, 1H, H-4''), 3.61 (s, 2H, CH₂); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 165.4 (O>C=O), 161.0 (=C<N(OH)), 147.7 (O>C=N), 139.3 (C-1''), 132.7 (*o*-CH-Ar), 131.6 (*p*-CH-Ar), 129.2 (*m*-CH-Ar), 128.21 und 128.17 (C-2'' und C-3''), 126.0 (C-4''), 118.4 (*i*-C-Ar), 96.5 (C-5), 91.5 (C-2'), 80.7 (C-1'), 28.3 (CH₂); C₁₉H₁₃NO₃ [303.31]: Ber.: C, 75.24; H, 4.32; N, 4.62. Gef.: C, 75.27; H, 4.32; N, 4.65.

7.2.5 Darstellung der Verbindungen **13a-g** und **14** (Abschnitt 2.4.3)Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 6**

Die in DMSO- d_6 gelösten NMR-Proben der 5-substituierten 4-Hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-one **12a-g** (15-25 mg) werden für einen Tag bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann erneut ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch vermessen. In den NMR-Spektren beobachtet man die Signale der entsprechenden Hydrolyseprodukte **13a-g** oder **14**.

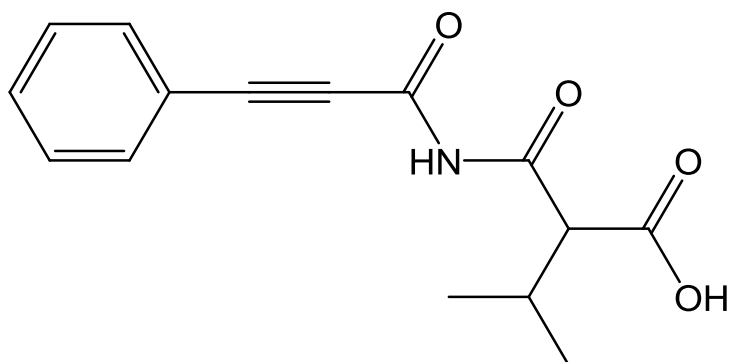
2-Methyl-3-oxo-3-[(3-phenylprop-2-inoyl)amino]propionsäure **13a**

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.78 (br. s, 1H, OH), 11.62 (s, 1H, NH), 7.66 (Ψd , 2H, *o*-CH-Ar), 7.58 (Ψt , 1H, *p*-CH-Ar), 7.50 (Ψt , 2H, *m*-CH-Ar), 3.78 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.15$ Hz, 1H, H-2), 1.27 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.15$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 171.3 (C-1), 170.1 (C-3), 151.5 (C-5), 132.6 (*o*-CH-Ar), 131.1 (*p*-CH-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 119.0 (*i*-C-Ar), 88.9 (C-7), 83.2 (C-6), 47.2 (C-2), 13.1 (CH_3).

2-[(3-Phenylprop-2-inoyl)carbamoyl]butansäure **13b**

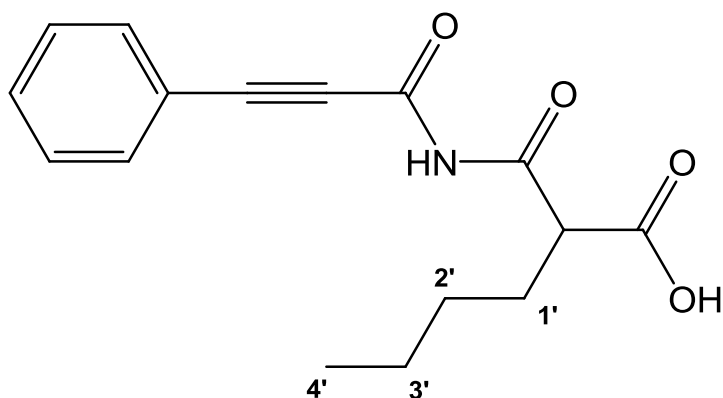
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.85 (br. s, 1H, OH), 11.65 (s, 1H, NH), 7.66 (Ψd , 2H, *o*-CH-Ar), 7.58 (Ψt , 1H, *p*-CH-Ar), 7.50 (Ψt , 2H, *m*-CH-Ar), 3.61 (Ψt , 1H, H-2), 1.80 (Ψq , 2H, CH_2), 0.90 (Ψt , 3H, CH_3); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 170.3 (C-1), 169.2 (C-3), 151.5 (C-5), 132.6 (*o*-CH-Ar), 130.2 (*p*-CH-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 119.0 (*i*-C-Ar), 89.0 (C-7), 83.1 (C-6), 54.2 (C-2), 21.4 (CH_2), 11.8 (CH_3).

3-Methyl-2-[(3-Phenylprop-2-inoyl)carbamoyl]butansäure **13c**



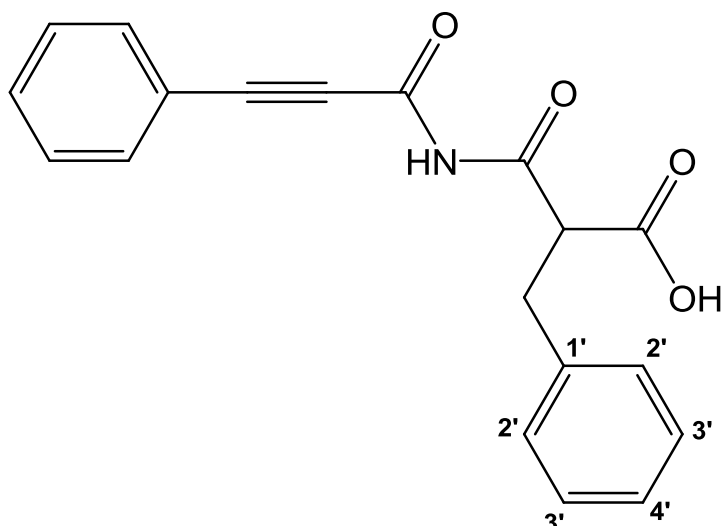
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.76 (br. s, 1H, OH), 11.60 (s, 1H, NH), 7.66 (Ψd , 2H, *o*-CH-Ar), 7.58 (Ψt , 1H, *p*-CH-Ar), 7.51 (Ψt , 2H, *m*-CH-Ar), 3.45 (Ψd , 1H, C-2), 2.28 (Ψoct , 1H, CH), 0.97 (Ψt , 3H, CH_3); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 169.6 (C-1), 168.4 (C-3), 151.4 (C-5), 132.6 (*o*-CH-Ar), 131.1 (*p*-CH-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 119.0 (*i*-C-Ar), 89.1 (C-7), 83.1 (C-6), 59.3 (C-2), 28.0 (CH), 20.2 und 20.0 (CH_3).

2-[(3-phenylprop-2-ynoyl)carbamoyl]capronsäure **13d**



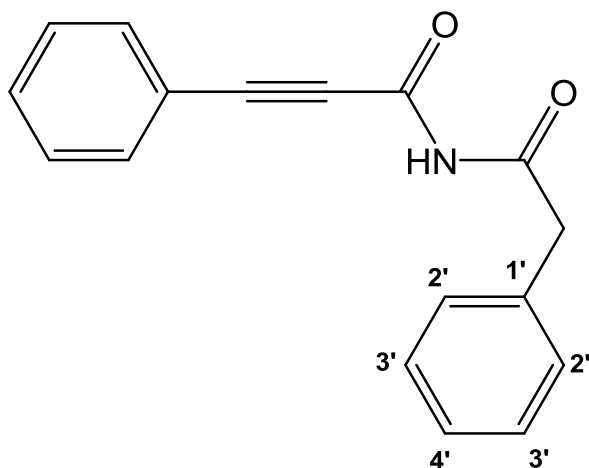
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.82 (br. s, 1H, OH), 11.62 (s, 1H, NH), 7.66 (Ψd , 2H, *o*-CH-Ar), 7.58 (Ψt , 1H, *p*-CH-Ar), 7.50 (Ψt , 2H, *m*-CH-Ar), 3.66 (Ψt , 1H, C-2), 1.78 (m, 2H, H-1'), 1.28 (m, 4H, H-2' und 3'), 0.87 (Ψt , 3H, H-4); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 170.4 (C-1), 169.2 (C-3), 151.5 (C-5), 132.6 (*o*-CH-Ar), 131.1 (*p*-CH-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 119.0 (*i*-C-Ar), 89.0 (C-7), 83.1 (C-6), 52.7 (C-2), 29.1 (C-3'), 27.7 (C-1'), 21.9 (C-2'), 13.7 (C-4').

3-Benzyl-3-oxo-3-[(3-phenylprop-2-inoyl)amino]propionsäure **13g**



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 13.02 (br. s, 1H, OH), 11.62 (s, 1H, NH), 7.65 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.59 (Ψ t, 1H, *p*-CH-Ar), 7.52 (Ψ t, 2H, *m*-CH-Ar), 7.25 (m, 5H, H-2', 3' und 4') 4.07 (t, $J = 7.46$ Hz, 1H, CH), 3.12 (d, $J = 7.46$ Hz, 2H, CH_2); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 169.7 (C-1), 168.5 (C-3), 151.4 (C-5), 138.4 (C-1'), 132.6 (*o*-CH-Ar), 131.2 (*p*-CH-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 128.7 (C-2'), 128.3 (C-3'), 126.4 (C-4'), 118.9 (*i*-C-Ar), 89.1 (C-7), 83.0 (C-6), 54.4 (C-2), 33.6 (CH_2).

3-Phenyl-N-(phenylethynyl)prop-2-inamide 14



Verbindung **14** wurde über folgenden Weg erhalten:

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 7

0.3 mmol 4-Hydroxy-5-phenyl-2-(phenylethynyl)-6*H*-1,3-oxazin-6-on **12e** (87 mg) werden im 20 ml Wasser suspendiert und bei 100 °C für 30 Minuten erhitzt. Die Hydrolyse des Eduktes ist durch die Entfärbung der Suspension erkennbar. Das Produkt wird abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 90% (71 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 132-134 °C; IR (KBr): $\nu = 3219 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 2213 cm^{-1} (C≡C), 1705 cm^{-1} (C=O), 1683 cm^{-1} (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.60 (s, 1H, NH), 7.64 (Ψ_d , 2H, *o*-CH-Ar), 7.56 (Ψ_t , 1H, *p*-CH-Ar), 7.49 (Ψ_t , 2H, *m*-CH-Ar), 7.33 (Ψ_t , 2H, H-3'), 7.27 (m, 3H, H-2' und H-4'), 3.82 (s, 2H, CH₂); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 170.7 (C-3), 151.6 (C-5), 134.3 (C-1'), 132.6 (*o*-CH-Ar), 131.1 (*p*-CH-Ar), 129.5 (C-3'), 129.0 (*m*-CH-Ar), 128.3 (C-2'), 126.8 (C-4'), 119.1 (*i*-C-Ar), 89.0 (C-7), 83.3 (C-6), 43.1 (C-2); C₁₇H₁₃NO₂ [263.29]: Ber.: C, 77.55; H, 4.98; N, 5.32. Gef.: C, 77.49; H, 5.07; N, 5.25.

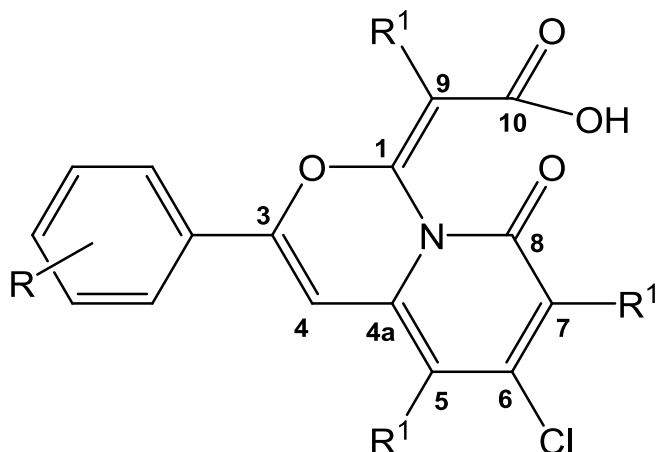
7.2.6 Darstellung der (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuren **15a-i** (Abschnitt 2.4.4)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 8

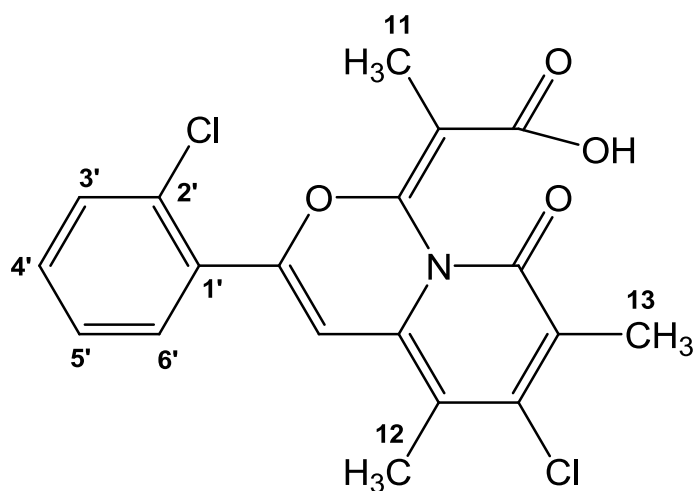
3 mmol der korrespondierenden Arylpropinamide **3a-e** werden in 20 ml abs. Dichlorethan gelöst. Zu dieser Lösung wird unter kräftigem Rühren das entsprechende monosubstituierte Malonylchlorid **10a-f** im Verhältnis 1:3 in 3-5 %igen Überschuss hinzugegeben und danach für 90 Minuten rückfliessend erhitzt. Die gefärbte Suspension wird filtriert und das abfiltrierte Produkt aus Acetonitril oder Ethylacetat umkristallisiert. Um die Ausbeute zu erhöhen wird die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Kolbenrückstand wird in Acetonitril oder Ethylacetat aufgenommen und das Produkt in der Kälte zur Kristallisation gebracht.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 9

2 mmol des 5-Ethyl-4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-ons **12b** werden in 20 ml abs. Dichlorethan gelöst. Zu dieser Lösung wird unter kräftigem Rühren das entsprechende monosubstituierte Malonylchlorid **10a,b** im Verhältnis 1:2 in 3-5 %igen Überschuss hinzugegeben und danach für 90 Minuten rückfliessend erhitzt. Das Produkt wird durch Filtration der gefärbten Suspension isoliert. Um die Ausbeute zu erhöhen wird die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingeengt und der verbleibende Kolbenrückstand in möglichst wenig Acetonitril oder Ethylacetat aufgenommen. Die Zugabe von Impfkristallen bewirkt weiteres Auskristallisieren. Die vereinigten Fällungen werden aus Acetonitril oder Ethylacetat umkristallisiert.



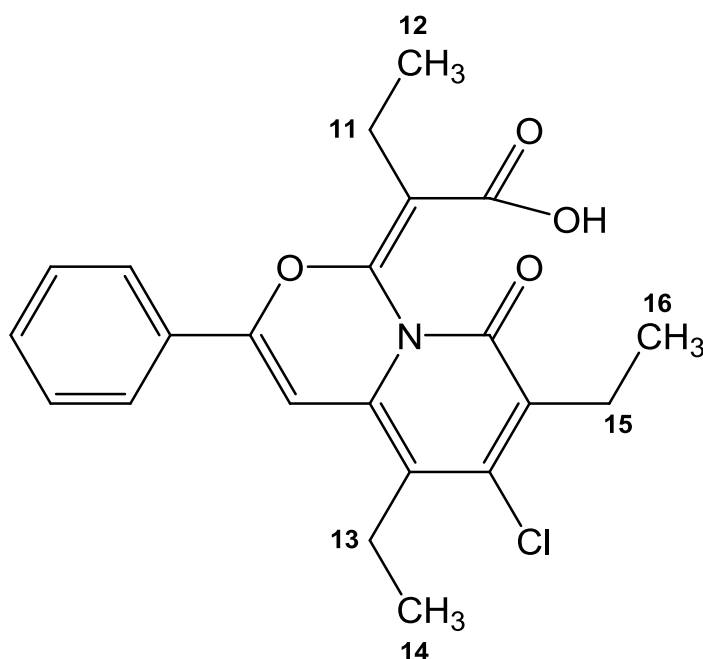
(2E)-2-[6-Chlor-3-(2-chlorphenyl)-5,7-dimethyl-8-oxo-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-ylidene]propionsäure **15a**



Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.34 ml Methylmalonylchlorid (9.3 mmol) nach Vorschrift **AAV 8**.

Ausbeute: 56% (0.66 g), Gelbe Kristalle; Schmp.: > 300 °C; IR (KBr): $\nu = 1721 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$, $1696 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.60 (br. s, 1H, OH), 7.74 (Ψ d, 1H, H-6'), 7.65 (Ψ d, 1H, H-3'), 7.57 (Ψ t, 1H, H-4'), 7.54 (Ψ t, 1H, H-5'), 6.85 (s, 1H, H-4), 2.22 (s, 3H, CH_3 -12), 2.15 (s, 3H, CH_3 -13), 2.05 (s, 3H, CH_3 -11); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 167.3 (C-10), 157.9 (C-8), 152.1 (C-3), 145.6 (C-6), 139.7 (C-1), 133.0 (C-4a), 132.1 (C-4'), 131.9 (C-2'), 131.2 (C-6'), 130.5 (C-3'), 130.1 (C-1'), 127.7 (C-5'), 126.2 (C-7), 110.8 (C-9), 108.7 (C-5), 101.4 (C-4), 14.8 (C-13), 13.8 (C-12), 12.9 (C-11); $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ [391.04]: Ber.: C, 58.18; H, 3.85; Cl, 18.08; N, 3.57. Gef.: C, 58.11; H, 4.00; N, 3.47.

(2E)-2-(6-chloro-5,7-diethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-ylidene)-butansäure **15b**

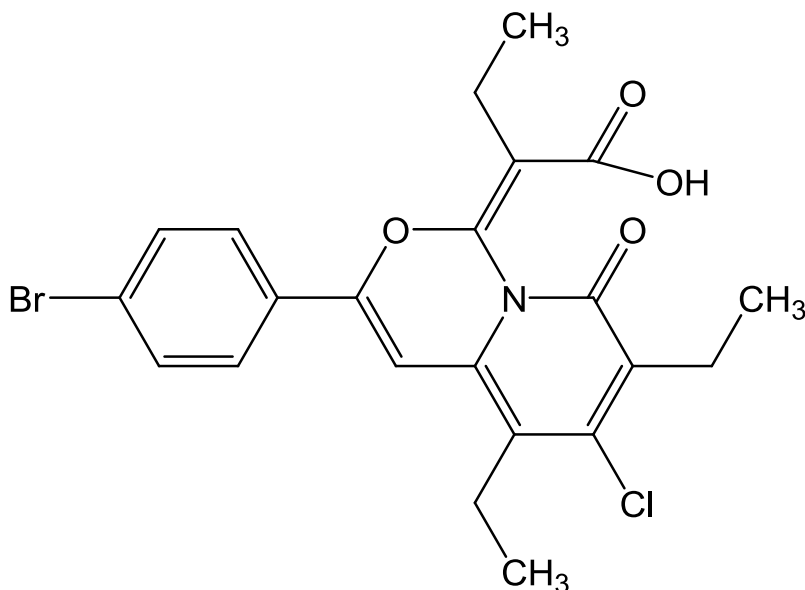


Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 1.29 ml Ethylmalonylchlorid (9.3 mmol) nach Vorschrift **AAV 8**. Umkristallisation erfolgt aus Ethylacetat. Ausbeute: 72% (0.86 g).

Aus 0.48 g 5-Ethyl-4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on (2 mmol) und 0.56 ml Ethylmalonylchlorid (4.2 mmol) nach Vorschrift **AAV 9**. Umkristallisation erfolgt aus Ethylacetat. Ausbeute: 80% (0.64 g).

Gelbe Kristalle; Schmp.: > 300 °C; IR (KBr): $\nu = 1711 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$, $1682 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.54 (br. s, 1H, OH), 7.98 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.55 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 7.08 (s, 1H, H-4), 2.80 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.30 \text{ Hz}$, 2H, CH_2 -13), 2.63 (m, 4H, 2^*CH_2 -15 und 11), 1.12 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.30 \text{ Hz}$, 3H, CH_3 -14), 1.05 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.58 \text{ Hz}$, 3H, CH_3 -16), 1.01 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.68 \text{ Hz}$, 3H, CH_3 -12); ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 166.8 (C-10), 157.4 (C-8), 154.2 (C-3), 144.6 (C-6), 139.8 (C-1), 134.0 (C-4a), 131.1 (C-7), 130.9 (*p*-CH-Ar), 130.0 (*i*-C-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 125.3 (*o*-CH-Ar), 116.8 (C-9), 114 (C-5), 94.4 (C-4), 22.2 (C-15), 20.9 (C-13), 20.4 (C-11), 14.5 (C-14), 13.4 (C-12), 11.8 (C-16); $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$ [399.12]: Ber.: C, 66.08; H, 5.55; Cl, 8.87; N, 3.50. Gef.: C, 66.27; H, 5.57; Cl, 8.94; N, 3.51.

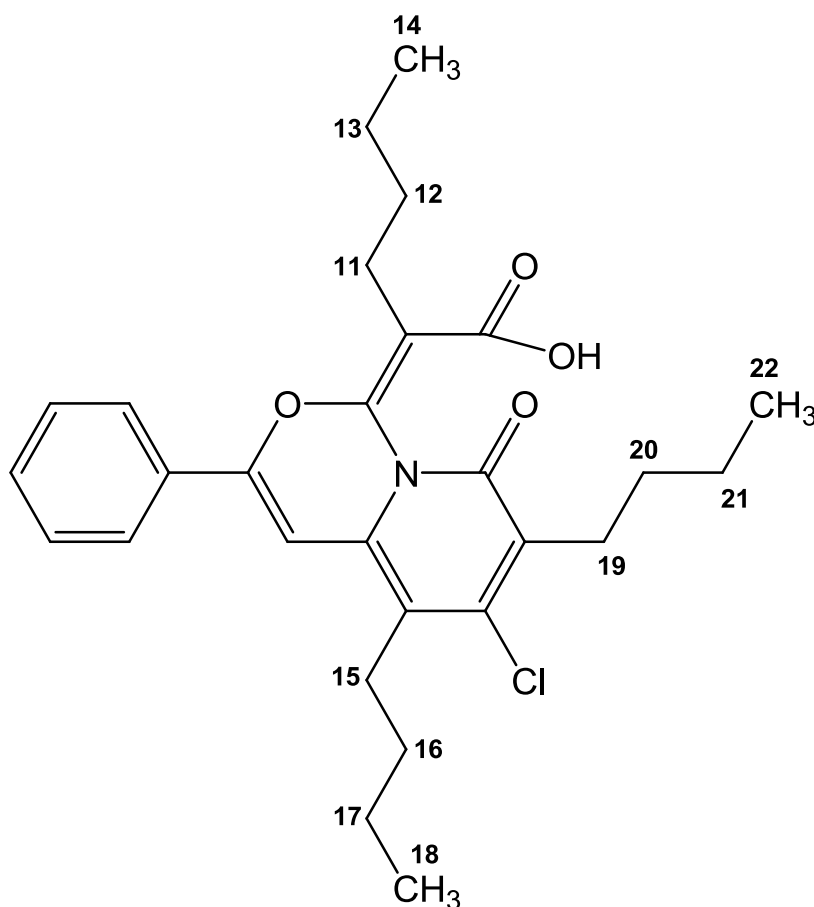
(2E)-2-[3-(4-Bromphenyl)-6-chlor-5,7-diethyl-8-oxo-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-ylidene]butansäure **15c**



Aus 0.54 g *p*-Bromphenylpropinamid (3 mmol) und 1.24 ml Ethylmalonylchlorid (9.3 mmol) nach Vorschrift **AAV 8**. Umkristallisation erfolgt aus Ethylacetat.

Ausbeute: 50% (0.72 g), gelbe Kristalle; Schmp.: > 300 °C; IR (KBr): $\nu = 1714 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$, $1683 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.54 (br. s, 1H, OH), 7.93 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.76 (Ψ d, 2H, *m*-CH-Ar), 7.15 (s, 1H, H-4), 2.79 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.00 \text{ Hz}$, 2H, CH_2 -13), 2.62 (m, 4H, 2^*CH_2 -15 und 11), 1.11 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.00 \text{ Hz}$, 3H, CH_3 -14), 1.04 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.32 \text{ Hz}$, 3H, CH_3 -16), 0.98 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.32 \text{ Hz}$, 3H, CH_3 -12); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 166.7 (C-10), 157.4 (C-8), 153.2 (C-3), 144.6 (C-6), 139.7 (C-1), 133.7 (C-4a), 132.0 (*m*-CH-Ar), 131.4 (*p*-CBr-Ar), 129.3 (*i*-C-Ar), 127.2 (*o*-CH-Ar), 124.4 (C-7), 117.0 (C-9), 114.7 (C-5), 96.1 (C-4), 22.2 (C-15), 20.9 (C-13), 20.4 (C-11), 14.6 (C-14), 13.4 (C-12), 11.7 (C-16); $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrClNO}_4$ [478.76]: Ber.: C, 55.19; H, 4.42; Br, 16.69; Cl, 7.41; N, 2.93; O, 13.37. Gef.: C, 55.51; H, 4.43; Cl, 7.75; N, 4.43.

(2E)-2-(6-Chlor-5,7-dibutyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)-hexansäure **15d**



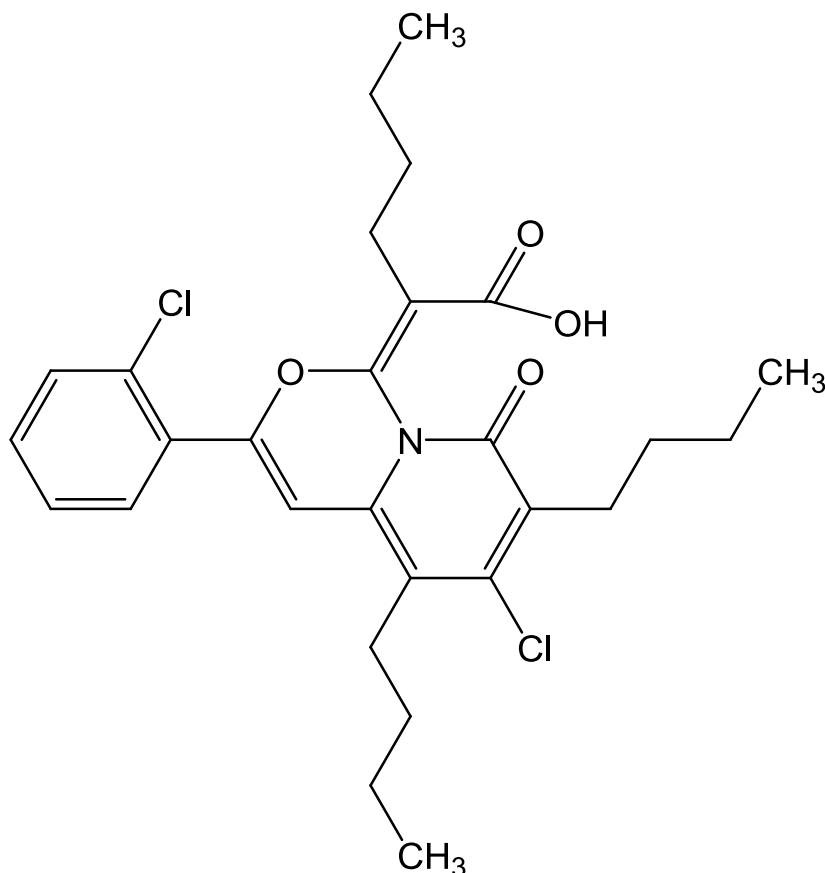
Aus 0.58 g Phenylpropinamid (4 mmol) und 2.07 ml Butylmalonylchlorid (12.4 mmol) nach Vorschrift **AAV 9**. Umkristallisation erfolgt aus Acetonitril.

Ausbeute: 75% (1.45 g), gelbe Kristalle; Schmp.: > 300 °C; IR (KBr): $\nu = 1700 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$, $1686 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.51 (br. s, 1H, OH), 7.95 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.54 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 7.05 (s, 1H, H-4), 2.76 (m, 2H, CH_2 -15), 2.62 (m, 4H, 2^*CH_2 -11 und -19), 1.43-1.23 (m, 12H, CH_2 -16, 17, 20, 21, 12 und 13), 0.92 (m, 6H, CH_3 -18 und 22), 0.80 (Ψ t, 3H, CH_3 -14); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 166.9 (C-10), 157.5 (C-8), 154.1 (C-3), 145.0 (C-6), 140.0 (C-1), 134.2 (C-4a), 130.9 (*p*-CH-Ar), 130.1 (C-7), 130.0 (*i*-C-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 125.2 (*o*-CH-Ar), 115.7 (C-9), 113.0 (C-5), 95.7 (C-4), 32.0 (CH_2), 30.6 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.6 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.5 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.8 (CH_2), 21.6 (CH_2), 13.8 (CH_3), 13.7 (CH_3), 13.6 (CH_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CF_3COOD) δ ppm: 8.73 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 8.58 (Ψ t, 1H, *p*-CH-Ar), 8.48 (Ψ t, 2H, *m*-CH-Ar), 7.84 (s, 1H, H-4), 4.00-3.91

(m, 4H, CH₂-15 und CH₂-19), 3.64 (Ψt, 2H, CH₂-11), 2.61-2.36 (m, 12H, CH₂-12, 13, 16, 17, 20, 21), 1.93 (Ψt, 3H, CH₃), 1.89 (Ψt, 3H, CH₃), 1.88 (Ψt, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CF₃COOD) δ ppm: 159.4 (C-6), 157.9 (C-3), 156.9 (C-10), 150.6 (C-1), 150.3 (C-8), 136.6 (C-4a), 135.0 (*p*-CH-Ar), 132.1 (C-5), 130.2 (*m*-CH-Ar), 128.0 (C-7), 127.2 (*i*-C-Ar), 126.2 (*o*-CH-Ar), 102.6 (C-9), 93.1 (C-4), 30.7 (C-16), 29.5 (C-20), 29.2 (C-12), 29.1 (C-15), 27.9 (C-19), 23.7 (C-11), 22.7, 22.64, 22.61 (C-13, 17, 21), 12.62, 12.58, 12.53 (C-14, 18, 22); C₂₈H₃₄ClNO₄ [484.03]: Ber.: C, 69.48; H, 7.08; Cl, 7.32; N, 2.89. Gef.: C, 69.42; H, 7.12; N, 2.93.

Kristalle der Verbindung **15d** für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch Kristallisation aus Acetonitril bei Raumtemperatur erhalten. Der vermessene Kristall C₂₈H₃₄ClNO₄ (hellgelbe Plättchen) gehört zu einem triklinen Kristallsystem, Raumgruppe $P\bar{1}$; Elementarzelle Parameter: a = 9.9997 (17) Å, b = 11.501 (2) Å, c = 13.536 (2) Å, α = 101.228 (14)°, β = 102.878 (14)°, γ = 111.726 (13)°, Z = 2, D_x = 1.198 mg/m³, 5836 gemessenen Reflexen, 3027 von unabhängigen Reflexen und 1962 Reflexen mit I > 2σ(I).

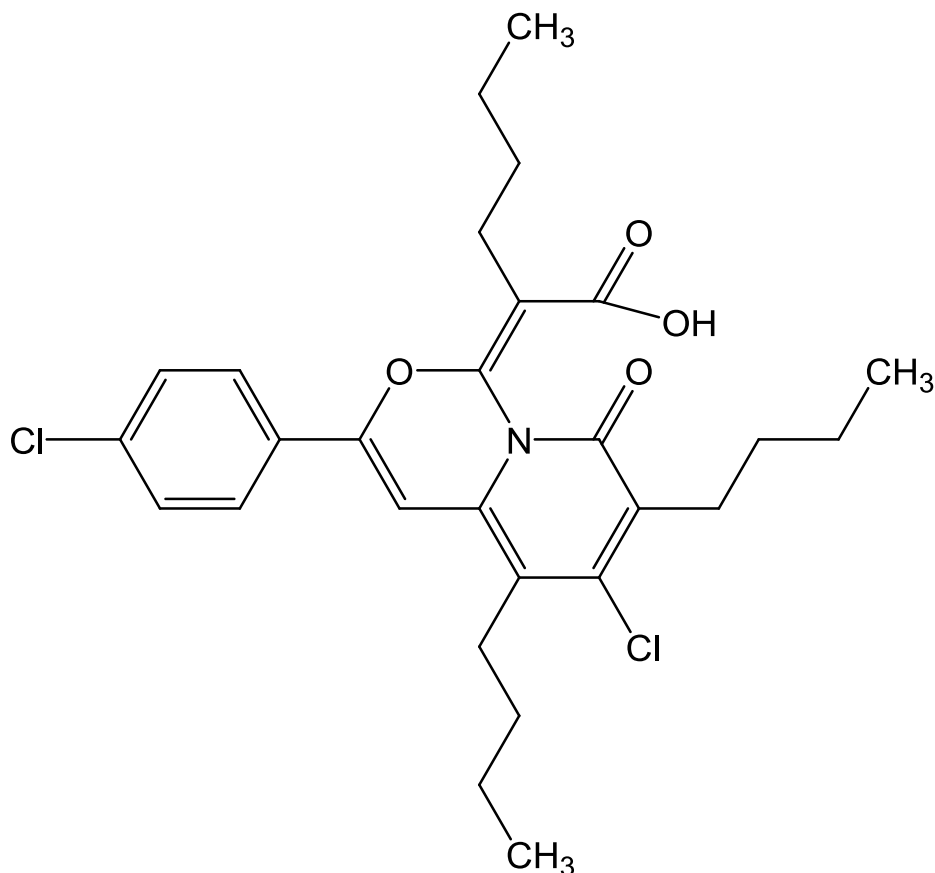
(2E)-2-(6-Chlor-3-(2-chlorphenyl)-5,7-dibutyl-8-oxo-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)hexansäure **15e**



Aus 0.54 g *o*-Chlorphenylpropinamid (3 mmol) und 1.55 ml Butylmalonylchlorid (9.3 mmol) nach Vorschrift **AAV 8**. Umkristallisation erfolgt aus Acetonitril.

Ausbeute: 55% (0.86 g), gelbe Kristalle; Schmp.: > 300 °C; IR (KBr): $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$, $1686 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.50 (br. s, 1H, OH), 7.74 (Ψ d, 1H, H-6'), 7.66 (Ψ d, 1H, H-3'), 7.55 (m, 2H, H-4' und H-5'), 6.87 (s, 1H, H-4), 2.68-2.59 (m, 6H, 3* CH_2 -15, 11 und 19), 1.43-1.22 (m, 12H, 6* CH_2 -16, 17, 20, 21, 12 und 13), 0.92 (m, 6H, 2* CH_3 -18 und -22), 0.79 (Ψ t, 3H, CH_3 -14); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 166.9 (C-10), 157.5 (C-8), 152.2 (C-3), 144.9 (C-6), 139.7 (C-1), 133.3 (C-4a), 133.3 (C-7), 132.0 (C-4'), 131.5 (C-2'), 130.8 (C-6'), 130.4 (C-3'), 129.8 (C-1'), 127.7 (C-5'), 115.8 (C-9), 113.3 (C-5), 101.4 (C-4), 31.9 (CH_2), 30.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.6 (CH_2), 27.2 (CH_2), 26.5 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.9 (CH_2), 21.6 (CH_2), 13.7 (CH_3), 13.6 (CH_3); $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ [518.47]: Ber.: C, 64.86; H, 6.42; Cl, 13.68; N, 2.70. Gef.: C, 65.00; H, 6.45; Cl, 13.88; N, 2.72

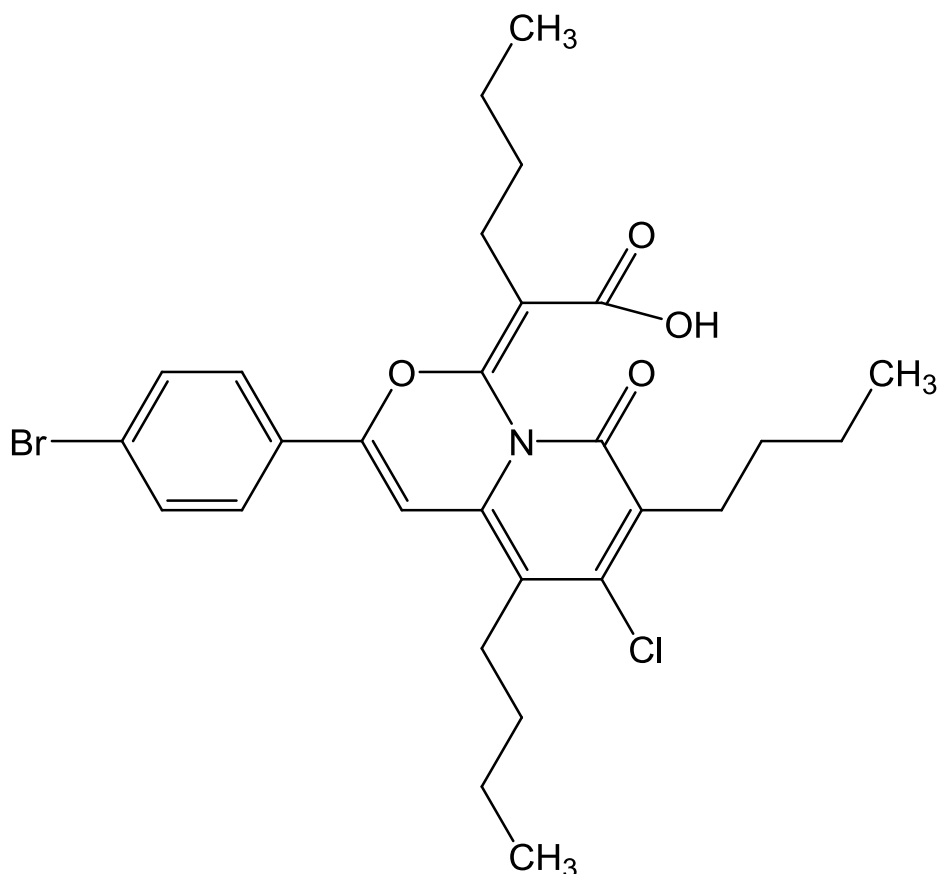
(2E)-2-(6-Chlor-3-(4-chlorphenyl)-5,7-dibutyl-8-oxo-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)hexansäure **15f**



Aus 0.54 g *p*-Chlorphenylpropinamid (3 mmol) und 1.55 ml Butylmalonylchlorid (9.3 mmol) nach Vorschrift **AAV 8**. Umkristallisation erfolgt aus Acetonitril.

Ausbeute: 63% (0.98 g), gelbe Kristalle; Schmp.: > 300 °C; IR (KBr): ν = 1695 cm^{-1} (C=O), 1687 cm^{-1} (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.50 (br. s, 1H, OH), 7.98 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.62 (Ψ d, 2H, *m*-CH-Ar), 7.11 (s, 1H, H-4), 2.76 (m, 2H, CH₂-15), 2.60 (m, 4H, 2*CH₂-19 und 11), 1.43-1.21 (m, 12H, 6*CH₂-16, 17, 20, 21, 12 und 13), 0.92 (m, 6H, 2*CH₃-18 und 22), 0.79 (Ψ t, 3H, CH₃-14); ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 166.9 (C-10), 157.4 (C-8), 153.0 (C-3), 145.0 (C-6), 139.8 (C-1), 135.5 (*p*-CCl-Ar), 133.9 (C-4a), 130.3 (C-7), 129.1 (*m*-CH-Ar), 128.9 (*i*-C-Ar), 126.9 (*o*-CH-Ar), 115.8 (C-9), 113.4 (C-5), 96.3 (C-4), 32.0 (CH₂), 30.5 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.6 (CH₂-19), 27.0 (CH₂-15), 26.5 (CH₂-11), 22.3 (CH₂), 21.8 (CH₂), 21.5 (CH₂), 13.9 (CH₃), 13.74 (CH₃), 13.73 (CH₃); C₂₈H₃₃Cl₂NO₄ [518.47]: Ber.: C, 64.86; H, 6.42; Cl, 13.68; N, 2.70. Gef.: C, 64.81; H, 6.44; Cl, 13.64; N, 2.72.

(2E)-2-(3-(4-Bromphenyl)-6-chlor-5,7-dibutyl-8-oxo-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)hexansäure **15g**

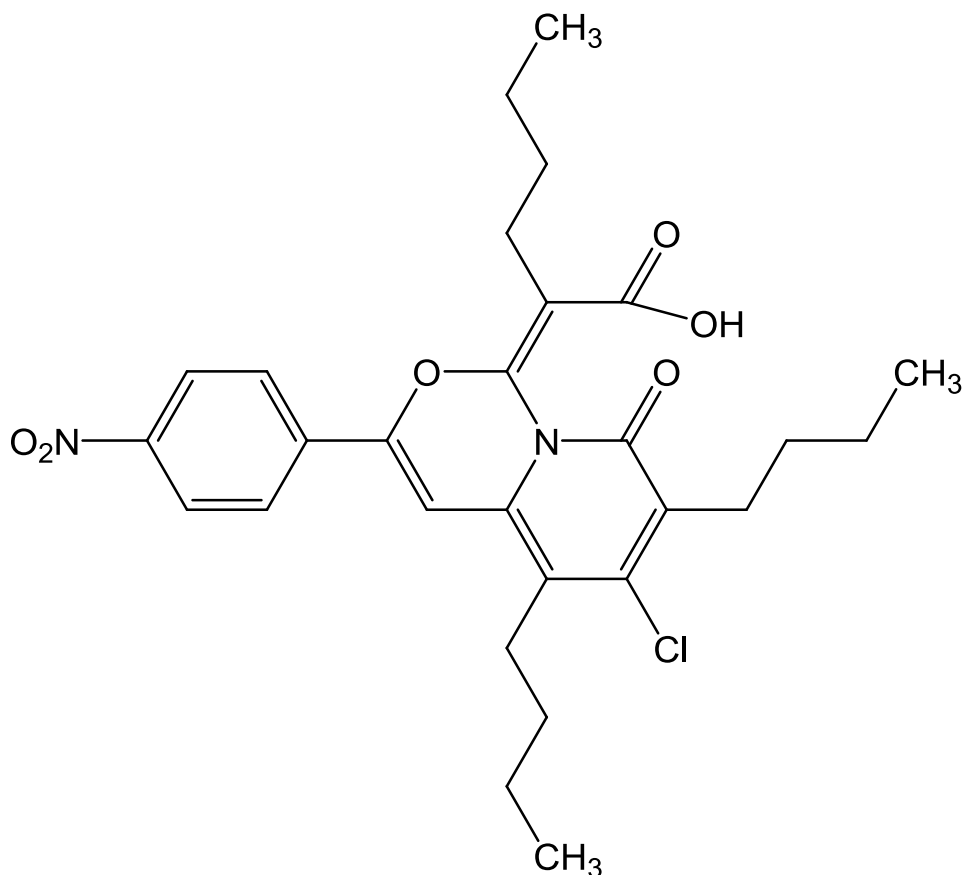


Aus 0.45 g *p*-Bromphenylpropinamid (2 mmol) und 1.04 ml Butylmalonylchlorid (6.2 mmol) nach Vorschrift **AAV 8**. Umkristallisation erfolgt aus Acetonitril.

Ausbeute: 69% (0.78 g), gelbe Kristalle; Schmp.: > 300 °C; IR (KBr): $\nu = 1696 \text{ cm}^{-1}$ (2* $\text{C}=\text{O}$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.51 (br. s, 1H, OH), 7.90 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.76 (Ψ d, 2H, *m*-CH-Ar), 7.12 (s, 1H, H-4), 2.76 (m, 2H, CH_2 -15), 2.60 (m, 4H, 2* CH_2 -11 und -19), 1.43-1.23 (m, 12H, 6* CH_2 -16, 17, 20, 21, 12 und 13), 0.91 (m, 6H, 2* CH_3 -18 und 22), 0.79 (Ψ t, 3H, CH_3 -14); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 166.9 (C-10), 157.5 (C-8), 153.0 (C-3), 145.0 (C-6), 139.8 (C-1), 133.9 (C-4a), 132.0 (*m*-CH-Ar), 130.4 (*p*-CBr-Ar), 129.2 (*i*-C-Ar), 127.1 (*o*-CH-Ar), 124.3 (C-7), 115.8 (C-9), 113.4 (C-5), 96.3 (C-4), 32.0 (CH_2), 30.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.6 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.5 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.8 (CH_2), 21.5 (CH_2), 13.8 (CH_3), 13.7 (2* CH_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CF_3COOD) δ ppm: 8.59 (Ψ d, 2H, *m*-CH-Ar), 8.53 (Ψ d, 1H, *o*-CH-Ar), 7.80 (s, 1H, H-4), 3.95-3.86 (m, 4H, CH_2 -15 und CH_2 -19), 3.58 (Ψ t, 2H, CH_2 -11), 2.55-2.31 (m, 12H, CH_2 -12, 13, 16, 17, 20, 21), 1.89-1.82 (m, 9H, 3* CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CF_3COOD) δ ppm: 159.4 (C-6), 156.8 (C-3), 156.6 (C-10), 150.38 (C-8), 150.36 (C-1), 150.0 (C-4a), 136.1 (*m*-CH-Ar), 133.7 (C-5), 132.3 (*p*-CBr-Ar), 130.3 (C-7), 128.3 (*o*-CH-Ar), 127.3 (*i*-C-Ar), 102.7 (C-9), 93.4 (C-4), 30.7 (C-16), 29.5 (C-20), 29.12

(C-12), 29.06 (C-15), 27.9 (C-19), 23.7 (C-11), 22.7, 22.6, 22.6 (C-13, 17, 21), 12.58, 12.54, 12.47 (C- 14, 18, 22); $C_{28}H_{33}BrClNO_4$ [562.92]: Ber.: C, 59.74; H, 5.91; Br, 14.19; Cl, 6.30; N, 2.49. Gef.: C, 59.58; H, 6.00; N, 2.43; Br, 13.57; Cl, 6.49.

(2E)-2-(6-Chlor-5,7-dibutyl-3-(4-nitrophenyl)-8-oxo-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)hexansäure **15h**

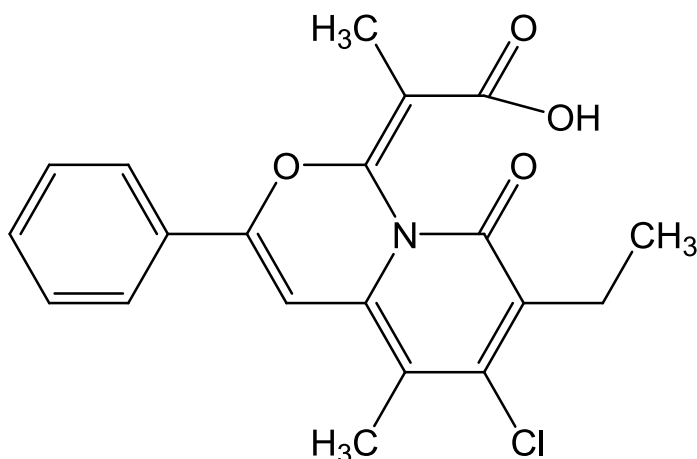


Aus 0.57 g *p*-Nitrophenylpropinamid (3 mmol) und 1.55 ml Butylmalonylchlorid (9.3 mmol) nach Vorschrift **AAV 8**. Umkristallisation erfolgt aus Acetonitril.

Ausbeute: 71% (1.13 g), gelbe Kristalle; Schmp.: > 300 °C; IR (KBr): $\nu = 1727\text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1684 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.56 (br. s, 1H, OH), 8.37 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 8.23 (Ψ d, 2H, *m*-CH-Ar), 7.35 (s, 1H, H-4), 2.80 (m, 2H, CH_2 -15), 2.62 (m, 4H, 2^*CH_2 -11 und -19), 1.43-1.23 (m, 12H, 6^*CH_2 -16, 17, 20, 21, 12 und 13), 0.93 (m, 6H, 2^*CH_3 -18 und -22), 0.78 (Ψ t, 3H, CH_3 -14); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 166.8 (C-10), 151.8 (C-8), 153.0 (C-3), 145.0 (C-6), 139.8 (C-1), 133.9 (C-4a), 132.0 (*m*-CH-Ar), 130.4 (*p*-C(NO_2)-Ar), 129.2 (*i*-C-Ar), 127.1 (*o*-CH-Ar), 124.3 (C-7), 115.8 (C-9), 113.4 (C-5), 96.3 (C-4), 32.0 (CH_2), 30.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.6 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.5 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.8 (CH_2), 21.5 (CH_2), 13.8 (CH_3), 13.7

(2* CH₃); ¹H NMR (400 MHz, CF₃COOD) δ ppm: 9.31 (Ψd, 2H, *m*-CH-Ar), 8.90 (Ψd, 1H, *o*-CH-Ar), 7.99 (s, 1H, H-4), 3.98-3.88 (m, 4H, CH₂-15 und CH₂-19), 3.59 (Ψt, 2H, CH₂-11), 2.55-2.31 (m, 12H, CH₂-12, 13, 16, 17, 20, 21), 1.88-1.81 (m, 9H, 3*CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, CF₃COOD) δ ppm: 159.8 (C-6), 155.9 (C-10), 154.4 (C-3), 150.9 (*p*-C(NO₂)-Ar), 150.7 (C-8), 150.0 (C-1), 134.8 (C-4a), 133.8 (*i*-C-Ar), 133.8 (C-5), 129.9 (C-7), 127.3 (*o*-CH-Ar), 125.2 (*m*-CH-Ar), 103.4 (C-9), 96.5 (C-4), 31.0 (C-16), 29.4 (C-20), 29.2 (C-12), 29.1 (C-15), 28.0 (C-19), 23.8 (C-11), 22.7, 22.6, 22.6 (C-13, 17, 21), 12.56, 12.51, 12.43 (C-14, 18, 22); C₂₈H₃₃ClN₂O₆ [529.02]: Ber.: C, 63.57; H, 6.29; Cl, 6.70; N, 5.30. Gef.: C, 63.50; H, 6.41; N, 5.20; Cl, 6.60.

(2E)-2-(6-Chlor-7-ethyl-5-methyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)propionsäure **15i**



Aus 0.48 g 5-Ethyl-4-hydroxy-2-(phenylethynyl)-6H-1,3-oxazin-6-on (2 mmol) und 0.45 ml Methylmalonylchlorid (4.2 mmol) nach Vorschrift **AAV 9**. Umkristallisation erfolgt aus Acetonitril.

Ausbeute: 63% (0.47 g), gelbe Kristalle; Schmp.: > 300 °C; IR (KBr): $\nu = 1717$ cm⁻¹(C=O), 1698 cm⁻¹(C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.56 (br. s, 1H, OH), 7.98 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.53 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 7.09 (s, 1H, H-4), 2.65 (q, *J* = 7.35 Hz, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 1.04 (t, *J* = 7.35 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 167.2 (C-10), 157.5 (C-8), 153.9 (C-3), 145.3 (C-6), 140.0 (C-1), 134.0 (C-4a), 130.9 (C-7), 130.8 (*p*-CH-Ar), 130.2 (*i*-C-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 125.4 (*o*-CH-Ar), 110.6 (C-9), 108.5 (C-5), 96.0 (C-4), 22.1 (C-13), 14.0 (C-12), 12.7 (C-11), 11.7 (C-14); C₂₀H₁₈ClNO₄ [371.81]: Ber.: C, 64.61; H, 4.88; Cl, 9.54; N, 3.77; O, 17.21.

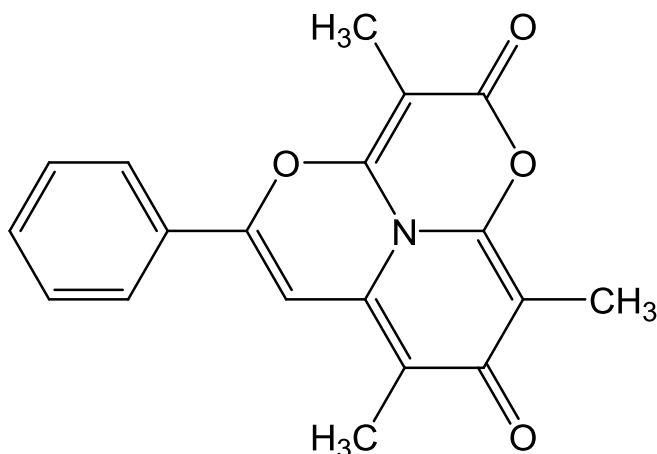
7.2.7 Darstellung des 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2*H*,8*H*-1,4-dioxa-9*b*-azaphenalen-2,8-dions **18** (Abschnitt 2.4.7)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 10

3 mmol (0.435 g) des Phenylpropinamids **3a** werden in 20 ml abs. Dichlorethan gelöst. Zu dieser Lösung wird unter kräftigem Rühren Methylmalonylchlorid **10a** im Verhältnis 1:3 in 3-5 %igen Überschuss hinzugegeben und danach für 90 Minuten rückfließend erhitzt. Die gefärbte Suspension wird filtriert. Die Umkristallisation aus Dimethylformamid liefert 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2*H*,8*H*-1,4-dioxa-9*b*-azaphenalen-2,8-dion **18** in 72 % Ausbeute (0.69 g).

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 11

2 mmol des 4-Hydroxy-5-ethyl-2-(phenylethynyl)-6*H*-1,3-oxazin-6-ons **12a** wird in 20 ml abs. Dichlorethan gelöst. Zu dieser Lösung wird unter kräftigem Rühren Methylmalonylchlorid **10a** im Verhältnis 1:2 in 3-5 %igen Überschuss hinzugegeben und danach für 90 Minuten rückfließend erhitzt. Das Produkt wird durch Filtration der gefärbten Suspension isoliert. Die Umkristallisation aus Dimethylformamid liefert 3,7,9-Trimethyl-5-phenyl-2*H*,8*H*-1,4-dioxa-9*b*-azaphenalen-2,8-dion **18** in 74 % Ausbeute (0.48 g).



Hellgelbe Kristalle; Schmp.: > 300 °C; IR (KBr): $\nu = 1754 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O}), 1664 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CF_3COOD) δ ppm: 8.10 (Ψd , 2H, *o*-CH-Ar), 7.91 (Ψt , 1H, *p*-CH-Ar), 7.83 (Ψt , 2H, *m*-CH-Ar), 7.21 (s, 1H, H-6), 2.70 (s, 3H, CH_3), 2.63 (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CF_3COOD) δ ppm: 170.2 (C-8), 157.8 (C-2/C-3a), 155.6 (C-5), 150.3 (C-9a), 150.1 (C-2/C-3a), 135.8 (C-6a), 133.6 (*p*-CH-Ar), 129.2 (*m*-CH-Ar), 126.9 (*i*-C-Ar), 125.3 (*o*-CH-Ar), 115.5 (C7), 108.3 (C-9), 94.0 (C-3), 92.2 (C-6), 8.5

(C-11), 6.6 (C-12), 6.4 (C-10); C₁₉H₁₅NO₄ [321.33]: Ber.: C, 71.02; H, 4.71; N, 4.36. Gef.: C, 70.98; H, 4.69; N, 4.57.

Kristalle der Verbindung **18** für die Röntgenkristallanalyse wurden durch Kristallisation aus Acetonitril bei Raumtemperatur erhalten. Der vermessene Kristall C₁₉H₁₅NO₄ (farblose Plättchen) gehört zu einem monoklinen Kristallsystem, Raumgruppe *P*2₁/*c*; Elementarzelle Parameter: *a* = 9.758 (2) Å, *b* = 10.2047 (16) Å, *c* = 16.345 (5) Å, β = 110.547 (19)°, *Z* = 4, *D*_x = 1.400 mg/m³, 6729 gemessenen Reflexen,, 1985 von unabhängigen Reflexen und 899 Reflexen mit *I* > 2σ(*I*).

7.2.8 *Darstellung der (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dialkyl-8-oxo-3-aryl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)carbonsäuremethylestern 17a-e (Abschnitt 2.4.6, 2.4.9 und 2.4.10)*

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 12

In einem 250ml Rundkolben, befüllt mit 100 ml Diethylether und 35 ml 40 %iger KOH-Lösung, werden unter Schwenken und Temperaturkontrolle 0.1 mol *N*-Methyl-*N*-Nitroso-harnstoff in kleinen Portionen eingetragen. Die Temperatur darf dabei +5 °C nicht überschreiten. 10 Minuten nach der letzten Reagenzzugabe trennt man die etherische Diazomethanlösung mit Hilfe eines Scheidetrichters ab.

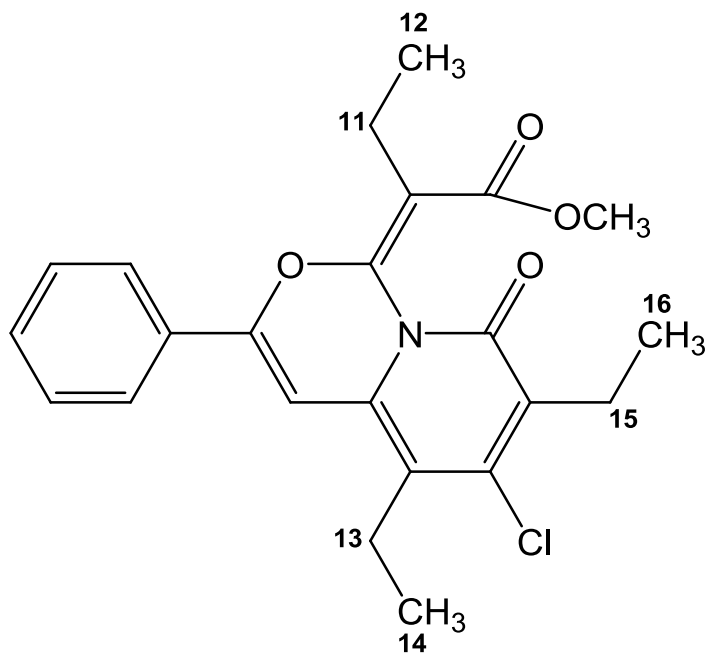
0.1 - 0.2 mmol der zu alkylierenden Verbindung werden bei Raumtemperatur in einem 50 ml Rundkolben unter Schwenken mit 10-20 ml etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis keine Stickstoffentwicklung mehr zu beobachten ist. Nach der Verdunsten des Diethylethers werden die alkylierten Zielverbindungen aus einem entsprechenden organischen Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 13

2 mmol des Phenylpropinamids **3a** werden in 20 ml abs. Dichlorethan gelöst. Zu dieser Lösung wird unter kräftigem Rühren das entsprechende monosubstituierte Malonylchlorid **10a,b** im Verhältnis 1:3 in 3-5 %igen Überschuss hinzugegeben und danach 90 Minuten lang rückfliessend erhitzt. Der Reaktionsansatz wird anschliessend am Rotationdämpfer eingeeengt. Es werden 20 ml abs. Methanol hinzugefügt und der Reaktionsansatz für weitere 5 Stunden rückfliessend erhitzt. Der entstandene Feststoff wird abgetrennt und aus Acetonitril umkristallisiert. Im Falle von Verbindung **17a** wird

das überschüssige Methanol unter vermindertem Druck entfernt und das resultierende Öl säulenchromatographisch auf Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: 10% Ethylacetat, 90% *n*-Hexan).

(2E)-2-(6-chloro-5,7-diethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-ylidene)-butansäuremethylester **17a**



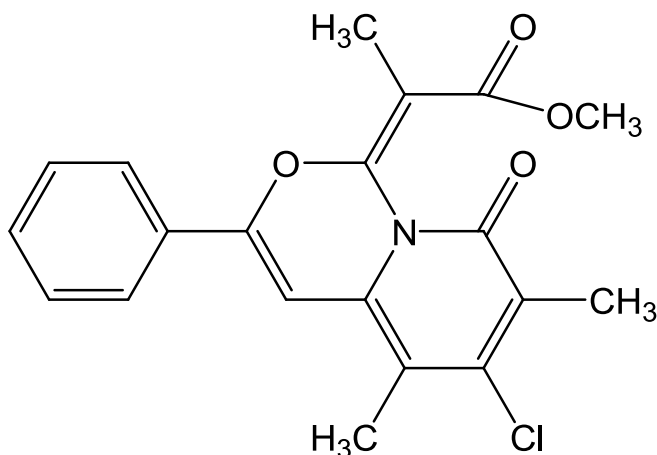
Aus 80 mg (2E)-2-(6-chloro-5,7-diethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-ylidene)butansäure **15b** (0.2 mmol) und 15 ml etherische Diazomethanlösung nach Vorschrift **AAV 12**. Umkristallisation erfolgt aus *n*-Hexan. Ausbeute: 91% (75 mg)

Das aus 290 mg Phenylpropinamid (2 mmol) mit 0.26 ml Ethylmalonylchlorid (6.2 mmol) erhaltene Rohprodukt wurde mit 30 ml abs. Methanol nach Vorschrift **AAV 13** versetzt das Product aus *n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 75% (0.62 g)

Gelbe Kristalle; Schmp.: 142-144 °C; IR (KBr): $\nu = 1718 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1686 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.98 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.56 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 7.12 (s, 1H, H-4), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 2.82 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.43 \text{ Hz}$, 2H, CH₂-13), 2.64 (m, 4H, 2*CH₂-11 und 15), 1.12 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.43 \text{ Hz}$, 3H, CH₃-14), 1.05 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.55 \text{ Hz}$, 3H, CH₃-16), 1.01 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.68 \text{ Hz}$, 3H, CH₃-12); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 166.0 (C-10), 157.3 (C-8), 154.1 (C-3), 145.0 (C-6), 140.0 (C-1), 133.9 (C-4a), 131.0 (C-7), 130.8 (*p*-CH-Ar), 129.8 (*i*-C-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 125.3 (*o*-CH-Ar), 115.9 (C-9), 114.6 (C-5), 95.4 (C-4), 51.7 (OCH₃), 22.2 (C-15), 20.9 (C-13), 20.3 (C-11), 14.4

(C-14), 13.3 (C-12), 11.7 (C-16); C₂₃H₂₄ClNO₄ [413.14]: Ber.: C, 66.74; H, 5.84; Cl, 8.57; N, 3.38; O, 15.46. Gef.: C, 66.48; H, 6.11; N 3.62.

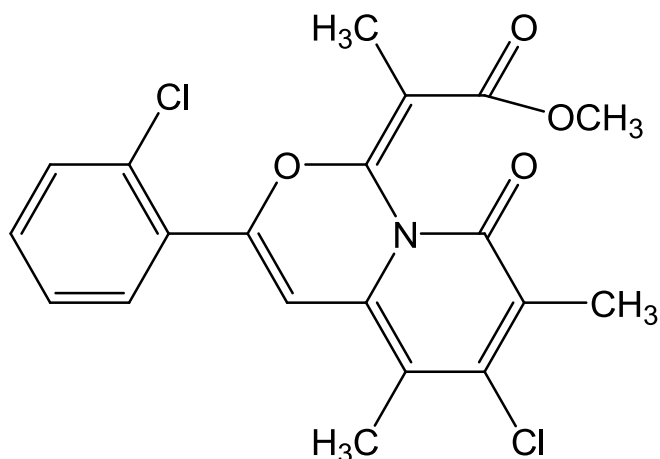
(2E)-2-(6-Chlor-5,7-diethyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)-butansäuremethylester **17b**



Das aus 290 mg Phenylpropinamid (2 mmol) mit 0.21 ml Methylmalonylchlorid (0.62 mmol) erhaltene Rohprodukt wurde mit 30 ml abs. Methanol nach Vorschrift **AAV 13** versetzt und das Produkt aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 75% (0.56 g), gelbe Kristalle; Schmp.: 233-235 °C (Zersetzung); IR (KBr): $\nu = 1718 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1686 cm^{-1} (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.00 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.55 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 7.12 (s, 1H, H-4), 3.48 (s, 3H, OCH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃-12), 2.16 (s, 3H, CH₃-13), 2.12 (s, 3H, CH₃-11); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 166.3 (C-10), 157.9 (C-8), 153.6 (C-3), 146.1 (C-6), 140.5 (C-1), 133.7 (C-4a), 130.9 (*p*-CH-Ar), 130.0 (*i*-C-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 125.4 (*o*-CH-Ar), 125.3 (C-7), 109.4 (C-9), 108.9 (C-5), 95.9 (C-4), 51.5 (CH₃O), 14.8 (C-13), 14.1 (C-12), 12.6 (C-11); C₂₀H₁₈ClNO₄ [371.09]: Ber.: C, 64.61; H, 4.88; Cl, 9.54; N, 3.77; O, 17.21. Gef.: C, 64.97; H, 4.89; Cl, 9.55; N, 4.07

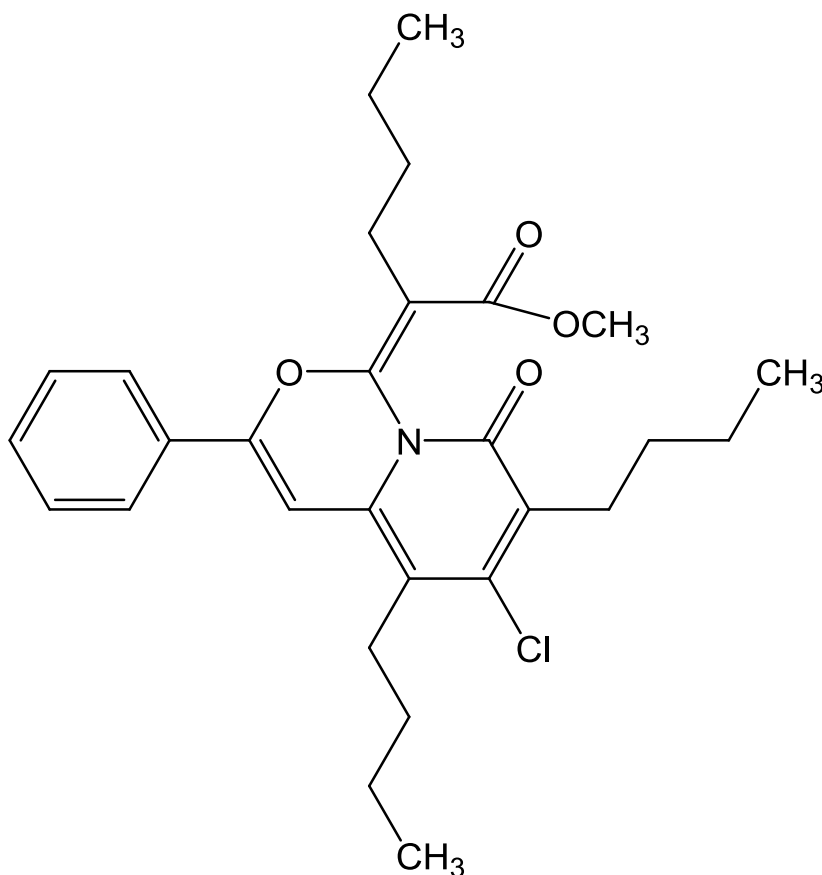
(2E)-2-[6-Chlor-3-(2-chlorphenyl)-5,7-dimethyl-8-oxo-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-ylidene]propionsäuremethylester **17c**



Aus 117 mg (2E)-2-[6-Chlor-3-(2-chlorphenyl)-5,7-dimethyl-8-oxo-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-ylidene]propionsäure **15a** (0.3 mmol) und 15 ml etherische Diazomethanlösung nach Vorschrift **AAV 12**. Umkristallisation erfolgt aus *n*-Hexan.

Ausbeute: 92% (112 mg), gelbe Kristalle; Schmp.: 130-132 °C; IR (KBr): $\nu = 1722 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1687 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.73 (Ψ d, 1H, H-6'), 7.66 (Ψ d, 1H, H-3'), 7.57 (Ψ d, 1H, H-4'), 7.52 (Ψ d, 1H, H-5'), 6.88 (s, 1H, H-4), 3.48 (s, 3H, OCH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃-12), 2.16 (s, 3H, CH₃-13), 2.07 (s, 3H, CH₃-11); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 166.3 (C-10), 157.9 (C-8), 151.9 (C-3), 145.9 (C-6), 140.1 (C-1), 132.8 (C-4a), 132.2 (C-4'), 131.9 (C-2'), 131.2 (C-6'), 130.5 (C-3'), 129.9 (C-1'), 127.6 (C-5'), 126.0 (C-7), 109.6 (C-9), 109.1 (C-5), 101.3 (C-4), 51.4 (CH₃O), 14.8 (C-13), 13.8 (C-12), 12.7 (C-11); C₂₀H₁₇Cl₂NO₄ [405.05]: Ber.: C, 59.13; H, 4.22; Cl, 17.45; N, 3.45; O, 15.75. Gef.: C, 59.29; H, 4.25; Cl, 17.45; N, 3.75.

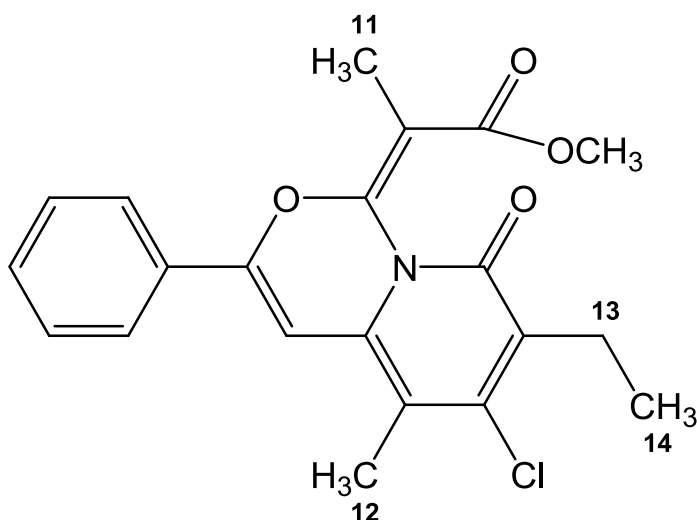
(2E)-2-(6-Chlor-5,7-dibutyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)-hexansäuremethylester **17d**



Aus 97 mg (2E)-2-(6-Chlor-5,7-dibutyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)hexansäure **15d** (0.2 mmol) und 15 ml etherische Diazomethanlösung nach Vorschrift **AAV 12**. Umkristallisation erfolgt aus *n*-Hexan.

Ausbeute: 95% (94 mg), gelbe Kristalle; Schmp.: 118-120 °C; IR (KBr): $\nu = 1710 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1679 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.74 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.47 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 6.50 (s, 1H, H-4), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 2.71 (m, 6H, 3*CH₂-), 1.60-1.34 (m, 12H, 6*CH₂-), 1.00 (Ψt, 3H, CH₃-), 0.93 (Ψt, 3H, CH₃-), 0.87 (Ψt, 3H, CH₃-); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 167.3 (C-10), 158.5 (C-8), 154.5 (C-3), 146.1 (C-6), 140.6 (C-1), 134.0 (C-4a), 131.2 (C-7), 130.7 (*i*-C-Ar), 130.7 (*p*-CH-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 125.1 (*o*-CH-Ar), 115.6 (C-9), 113.8 (C-5), 95.0 (C-4), 51.9 (OCH₃), 32.1 (CH₂), 31.1 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.2 (CH₂), 27.2 (CH₂), 22.9 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.99 (CH₃), 13.95 (CH₃), 13.89 (CH₃); $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClNO}_4$ [497.23]: Ber.: C, 69.93; H, 7.29; Cl, 7.12; N, 2.81; O, 12.85. Gef.: C, 69.79; H, 7.31; Cl, 7.10; N, 2.91.

(2E)-2-(6-Chlor-7-ethyl-5-methyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)propionsäuremethylester **17e**



Aus 74 mg (2E)-2-(6-Chlor-7-ethyl-5-methyl-8-oxo-3-phenyl-8H-pyrido[1,2-c][1,3]oxazin-1-yliden)propionsäure **17e** (0.2 mmol) und 15 ml etherische Diazomethanlösung nach Vorschrift **AAV 12**. Umkristallisation erfolgt aus *n*-Hexan.

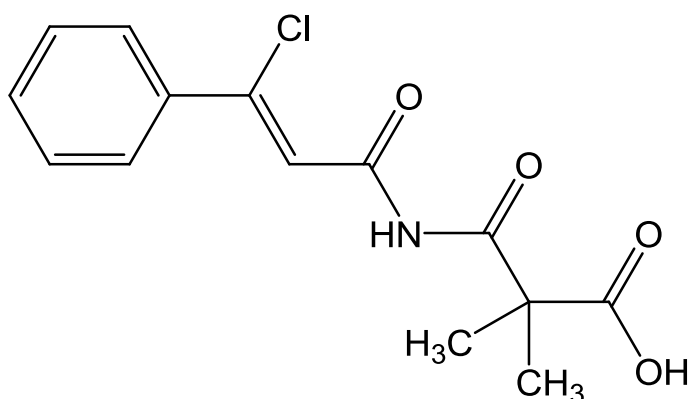
Ausbeute: 90% (69 mg), gelbe Kristalle; Schmp.: > 300 °C; IR (KBr): $\nu = 1710 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$, $1679 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.76 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.47 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 6.52 (s, 1H, H-4), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 2.76 (q, $J = 7.47 \text{ Hz}$, 2H, CH_2 -13), 2.28 (s, 3H, CH_3 -12), 2.23 (s, 3H, CH_3 -11), 1.13 (t, $J = 7.43 \text{ Hz}$, 3H, CH_3 -14); $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167.4 (C-10), 158.5 (C-8), 154.5 (C-3), 146.5 (C-6), 140.5 (C-1), 133.9 (C-4a), 132.0 (C-7), 130.8 (*p*-CH-Ar), 130.6 (*i*-C-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 125.3 (*o*-CH-Ar), 110.5 (C-9), 109.1 (C-5), 95.2 (C-4), 52.1 (CH_3O), 22.8 (C-13), 14.4 (C-12), 13.0 (C-11), 12.0 (C-14); $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ [385.84]: Ber.: C, 65.37; H, 5.22; Cl, 9.19; N, 3.63; O, 16.59. Gef.: C, 65.50; H, 5.32; N, 3.65.

7.2.9 Darstellung der 3-[[*(2Z)*-3-Chlor-3-arylprop-2-enoyl]amino]-2,2-dialkyl-3-oxopropansäuren **20a,b** (Abschnitt 2.5)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 14

3 mmol der korrespondierenden Arylpropinamide **3a-e** werden in 20 ml abs. Dichlorethan gelöst. Zu dieser Lösung wird unter kräftigem Rühren der Dimethylmalonylchlorid **10g** in 3-5 %igem Überschuss hinzugegeben und danach für 3 Stunden rückfließend erhitzt. Das Produkt fällt bei -5°C im Gefrierfach aus. Um die Ausbeute zu erhöhen wird die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingeeengt und der verbleibende Rückstand zusätzlich zur Kristallisation gebracht. Die vereinigten Produktfällungen werden mit Diethylether gewaschen. Die erhaltenen 3-[[*(2Z)*-3-Chlor-3-arylprop-2-enoyl]amino]-2,2-dialkyl-3-oxopropansäuren **20a,b** stellen leicht zersetzliche Verbindungen dar (siehe **21a-c**).

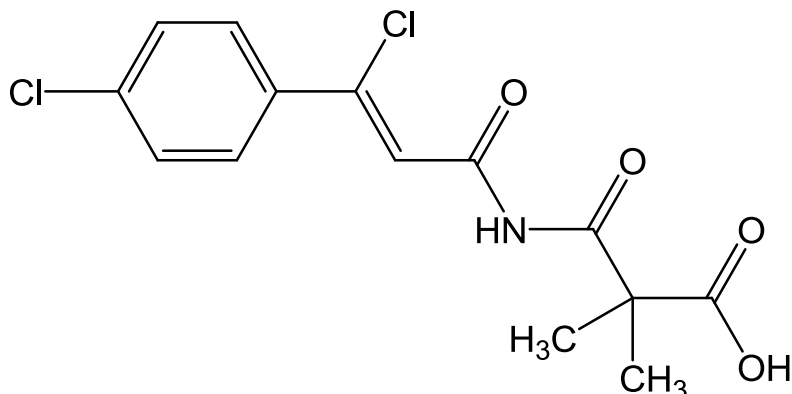
3-[[*(2Z)*-3-Chlor-3-phenylprop-2-enoyl]amino]-2,2-dimethyl-3-oxopropansäure **20a**



Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.35 ml Dimethylmalonylchlorid (3.1 mmol) nach Vorschrift **AAV 14**.

Ausbeute: 76% (0.67 g), farblose Kristalle; Schmp.: $120-122^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung); IR (KBr): $\nu = 3202\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3022 cm^{-1} (NH) 1767 cm^{-1} (C=O), 1719 cm^{-1} (C=O), 1670 cm^{-1} (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.82 (br. s, 1H, OH), 10.80 (s, 1H, NH), 7.74 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.52 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 7.25 (s, 1H, H-6), 1.37 (s, 6H, CH₃); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 174.0 (C-1), 172.6 (C-3), 163.3 (C-5), 140.7 (C-7), 136.5 (*i*-C-Ar), 130.7 (*p*-CH-Ar), 128.8 (*m*-CH-Ar), 126.8 (*o*-CH-Ar), 120.5 (C-6), 51.0 (C-2), 22.5 (CH₃); C₁₄H₁₄ClNO₄ [295.72].

3-[[*(2Z)*-3-Chlor-3-(4-chlorphenyl)prop-2-enoyl]amino]-2,2-dimethyl-3-oxopropansäure
20b



Aus 0.54 g *p*-Chlorphenylpropinamid (3 mmol) und 0.35 ml Dimethylmalonylchlorid (3.1 mmol) nach Vorschrift **AAV 14**.

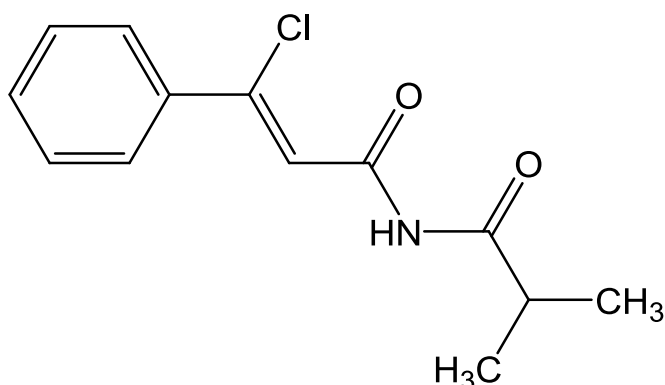
Ausbeute: 74% (0.73 g), farblose Kristalle; Schmp.: 142-143 °C (Zersetzung); IR (KBr): $\nu = 3239 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 3143 cm^{-1} (NH), 1769 cm^{-1} (C=O), 1719 cm^{-1} (C=O), 1676 cm^{-1} (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm: 12.81 (br. s, 1H, OH), 10.82 (s, 1H, NH), 7.76 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.59 (Ψ d, 2H, *m*-CH-Ar), 7.28 (s, 1H, H-6), 1.37 (s, 6H, 2* CH_3); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, CD_3CN) δ ppm: 173.9 (C-1), 172.6 (C-3), 162.3 (C-5), 138.9 (*p*-CCl-Ar), 135.32 (*i*-C-Ar), 135.37 (C-7), 128.9 (*o*-CH-Ar), 128.6 (*m*-CH-Ar), 121.1 (C-6), 51.0 (C-2), 22.5 (CH_3); $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ [330.16].

7.2.10 Darstellung der (*2Z*)-3-Chloro-*N*-(2-alkylalkanoyl)-3-arylprop-2-enamide **21a-c**
 (Abschnitt 2.5)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 15

1 mmol der 3-[[*(2Z)*-3-Chlor-3-arylprop-2-enoyl]amino]-2,2-dialkyl-3-oxopropansäuren **20a,b** werden bis zur Schmelze für 5 Minuten erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat 10%, *n*-Hexan 90%). Die Umkristallisation erfolgt aus Toluol.

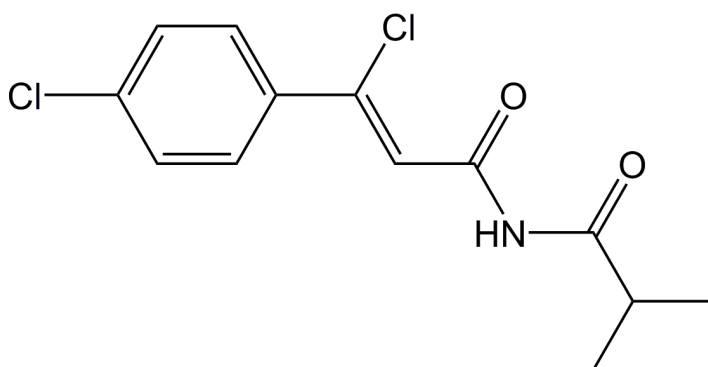
(2Z)-3-Chlor-N-(2-methylpropanoyl)-3-phenylprop-2-enamid **21a**



Aus 0.30 g 3-[[*(2Z)*-3-Chlor-3-phenylprop-2-enoyl]amino]-2,2-dimethyl-3-oxopropan-säure **20a** (1 mmol) nach Vorschrift **AAV 15**.

Ausbeute: 90% (0.23 g), farblose Kristalle; Schmp.: 119-121 °C; IR (KBr): $\nu = 3200 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1725 cm^{-1} (C=O), 1677 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.90 (s, 1H, NH), 7.74 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.52 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 7.28 (s, 1H, H-6), 2.82 (sep, $^3J_{\text{HH}} = 6.80 \text{ Hz}$, 1H, C-2), 1.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.80 \text{ Hz}$, 6H, CH₃); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 177.3 (C-3), 163.7 (C-5), 140.3 (C-7), 136.4 (*i*-C-Ar), 130.7 (*p*-CH-Ar), 128.8 (*m*-CH-Ar), 126.8 (*o*-CH-Ar), 120.3 (C-6), 34.6 (C-2), 18.6 (CH₃); C₁₃H₁₄ClNO₂ [251.71]: Ber.: C, 62.03; H, 5.61; Cl, 14.08; N, 5.56. Gef.: C, 61.66; H, 5.59; N, 5.48; Cl, 14.05.

(2Z)-3-Chlor-3-(4-chlorphenyl)-N-(2-methylpropanoyl)prop-2-enamid **21b**

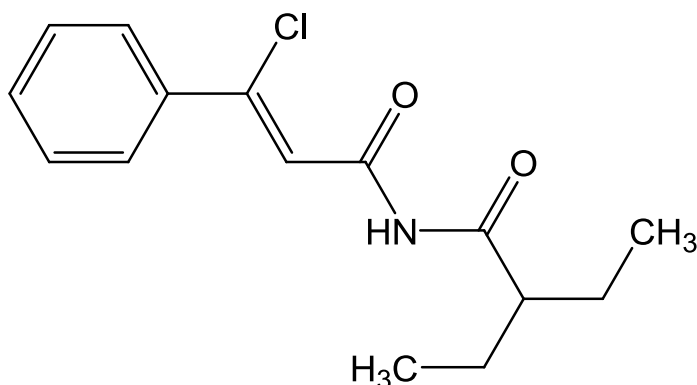


Aus 0.33 g 3-[[*(2Z)*-3-Chlor-3-(4-chlorphenyl)prop-2-enoyl]amino]-2,2-dimethyl-3-oxopropan-säure **20b** (1 mmol) nach Vorschrift **AAV 15**.

Ausbeute: 87% (0.25 g), weisse Kristalle; Schmp.: 140-142 °C; IR (KBr): $\nu = 3195 \text{ cm}^{-1}$ (NH), 1723 cm^{-1} (C=O), 1678 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃CN) δ ppm: 8.93 (s, 1H, NH), 7.74 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.51 (Ψ d, 2H, *m*-CH-Ar), 7.20 (s, 1H, H-6), 2.79 (sep, $^3J_{\text{HH}} = 6.80 \text{ Hz}$, 1H, C-2), 1.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.80 \text{ Hz}$, 6H, CH₃); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz,

CD₃CN) δ ppm: 177.2 (C-3), 163.1 (C-5), 140.4 (C-7), 135.8 (*p*-CH-Ar), 135.4 (*i*-C-Ar), 128.6 (*m*-CH-Ar), 128.2 (*o*-CH-Ar), 120.0 (C-6), 35.1 (C-2), 17.7 (CH₃); C₁₃H₁₃Cl₂NO₂ [286.15]: Ber.: C, 54.56; H, 4.58; Cl, 24.78; N, 4.89. Gef.: C, 54.67; H, 4.57; N, 4.86

N-[(2Z)-3-Chlor-3-phenylprop-2-enoyl]-2-ethylbutanamid **21c**



Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 16**

0.44 g der Phenylpropinamide **3a** (3 mmol) werden in 20 ml abs. Dichlorethan gelöst. Zu dieser Lösung wird unter kräftigem Rühren Dimethylmalonylchlorid **10g** in 3-5 %igem Überschuss hinzugegeben und danach für 3 Stunden rückfließend erhitzt. Das Produkt fällt bei -5°C im Gefrierfach aus. Um die Ausbeute zu erhöhen wird die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingeeengt und der verbleibende Rückstand zusätzlich zur Kristallisation gebracht. Die vereinigten Produktfällungen werden säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: 10% Ethylacetat, 90% *n*-Hexan).

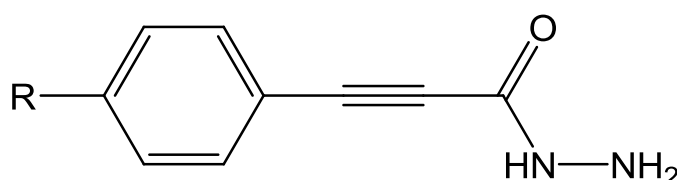
Ausbeute: 55% (0.84 g), farblose Kristalle; Schmp.: 121-123 °C; IR (KBr): ν = 3240 cm⁻¹ (NH), 1728 cm⁻¹ (C=O), 1665 cm⁻¹ (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.90 (s, 1H, NH), 7.73 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.49 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 7.29 (s, 1H, H-6), 3.40 (m, 1H, C-2), 1.53 (m, 2H, CH₂), 1.41 (m, 2H, CH₂), 0.83 (m, 6H, 2*CH₃); ¹³C {¹H} NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 176.9 (C-3), 164.5 (C-5), 140.8 (C-7), 137.2 (*i*-C-Ar), 131.2 (*p*-CH-Ar), 129.5 (*m*-CH-Ar), 127.5 (*o*-CH-Ar), 121.3 (C-6), 49.6 (C-2), 25.0 (CH₂), 12.2 (CH₃); C₁₅H₁₈ClNO₂ [279.76]: Ber.: C, 64.40; H, 6.49; Cl, 12.67; N, 5.01. Gef.: C, 64.47; H, 6.49; N, 5.01.

7.3 Synthesevorschriften und analytische Daten zu Kapitel 2

7.3.1 Darstellung der Arylpropinhydrazide **22a,b** (Abschnitt 3.1.)

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 17**

20 mmol Hydrazinhydrat (0.97 ml) werden in 6 ml Ethanol gelöst und mit 20 mmol des betreffenden Arylpropinsäureethylester unter Eiskühlung versetzt. Der Reaktionsansatz wird für 5 Minuten gerührt und nachfolgend 24 Stunden im Eisfach stehen gelassen. Das ausgefallene Produkt wird abgetrennt und mit Diethylether gewaschen.

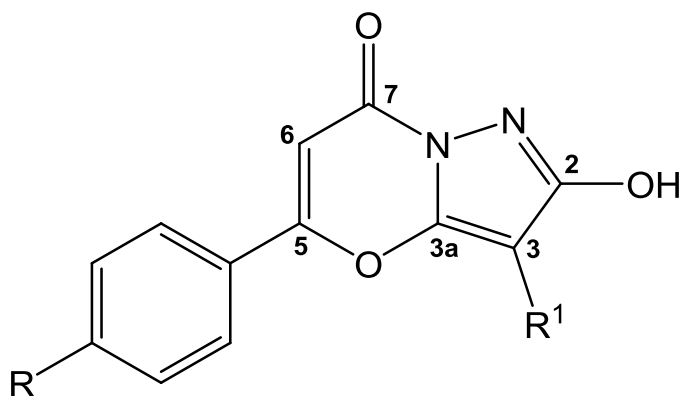


22	R	Ausb. [%]	Schmp [°C]	IR [cm ⁻¹]	Lit.
a	H	82	114-115	3340, 3300, 2210, 1663	[111]
b	Cl	75	120-121	3357, 3310, 2220, 1667	[111]

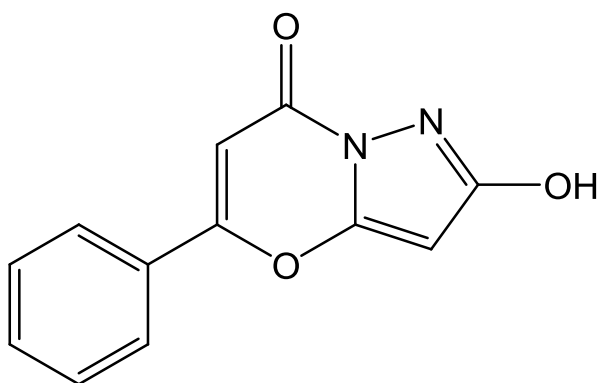
7.3.2 Darstellung der Pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-one **24a-h** (Abschnitt 3.2.1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 18**

3 mmol der korrespondierenden Arylpropinhydrazide **22a,b** werden in 30 ml abs. Dichlorethan oder THF gelöst. Zu dieser Lösung wird unter kräftigem Rühren das entsprechende un- oder monosubstituierte Malonylchlorid **10a-f** bzw. (Chlorcarbonyl)ethylketen **11a,b** in 3-5 %igem Überschuss hinzugegeben und danach für 12-14 Stunden rückfliessend erhitzt. Die Suspension wird filtriert und der Filtrückstand aus Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid umkristallisiert.

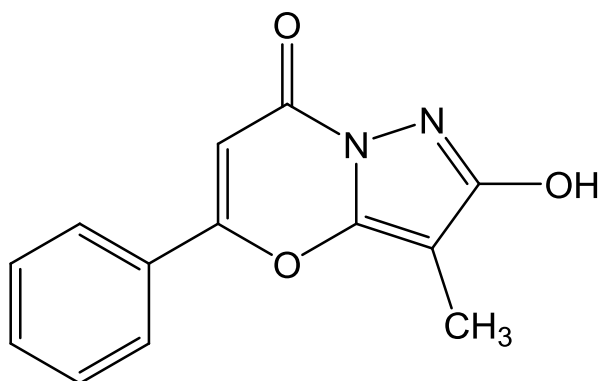


2-Hydroxy-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on **24a**



Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.30 ml Malonylchlorid (3.1 mmol) nach Vorschrift **AAV 18**. Das erhaltene Produkt wird chromatographisch an Kieselgel mit *n*-Hexan/Ethylacetat (9: 1) gereinigt.

Ausbeute: 48% (0.33 g), farbloses Pulver; Schmp.: >300 °C; IR (KBr): $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$, $1632 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{N})$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 11.35 (br. s, 1H, OH), 8.00 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.59 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 6.88 (s, 1H, H-6), 5.85 (s, 1H, H-3); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 163.7 (C-2), 160.3 (C-5), 152.9 (C-7), 150.9 (C-3a), 132.1 (*p*-CH-Ar), 129.4 (*i*-C-Ar), 129.1 (*m*-CH-Ar), 126.2 (*o*-CH-Ar), 97.2 (C-6), 77.8 (C-3); $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ [228.20]: Ber.: C, 63.16; H, 3.53; N, 12.28. Gef.: C, 63.32; H, 3.57; N, 12.25.

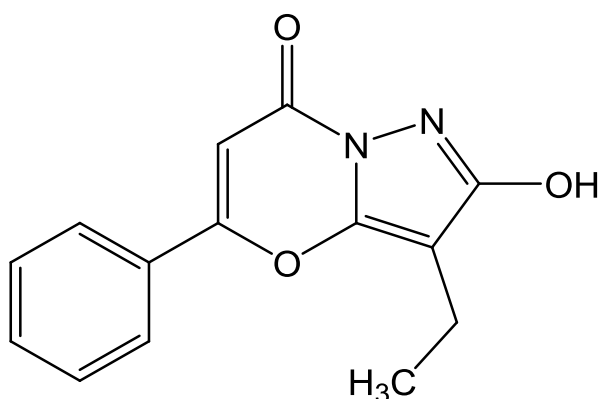
2-Hydroxy-3-methyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on **24b**

Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.34 ml Methylmalonylchlorid (3.1 mmol) nach Vorschrift **AAV 18**. Umkristallisation erfolgt aus Dimethylformamid.

Ausbeute: 65% (0.47 g), farbloses Pulver; Schmp.: >300 °C; IR (KBr): $\nu = 1715 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$, $1664 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{N})$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 11.42 (br. s, 1H, OH), 8.05 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.85 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 6.82 (s, 1H, H-6), 1.97 (s, 3H, CH_3); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 163.3 (C-2), 160.0 (C-5), 152.8 (C-7), 137.7 (C-3a), 132.0 (*p*-CH-Ar), 129.5 (*i*-C-Ar), 129.1 (*m*-CH-Ar), 126.1 (*o*-CH-Ar), 96.8 (C-6), 84.9 (C-3), 4.5 (CH_3); $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ [242.23]: Ber.: C, 64.46; H, 4.16; N, 11.56. Gef.: C, 64.40; H, 4.16; N, 11.48.

Kristalle der Verbindung **18** für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch Kristallisation aus DMSO bei Raumtemperatur erhalten. Der vermessene Kristall $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (farblose Plättchen) gehört zu einem triklinen Kristallsystem, Raumgruppe $P\bar{1}$; Elementarzelle Parameter: $a = 4.403(3) \text{ \AA}$, $b = 16.757(10) \text{ \AA}$, $c = 18.735(12) \text{ \AA}$, $\alpha = 72.729(4)^\circ$, $\beta = 77.765(4)^\circ$, $\gamma = 84.792(4)^\circ$, $Z = 2$, $D_x = 0.539 \text{ mg/m}^3$, $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.076$, $wR(F^2) = 0.230$, 3813 gemessenen Reflexen, 2979 von unabhängigen Reflexen und 1392 Reflexen mit $I > 2\sigma(I)$.

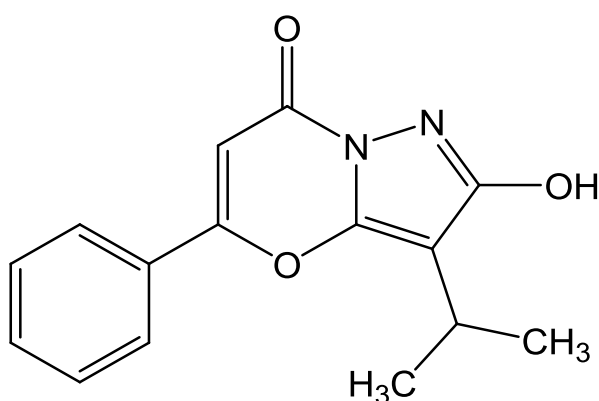
2-Hydroxy-3-ethyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on **24c**



Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.43 ml Ethylmalonylchlorid (3.1 mmol) nach Vorschrift **AAV 18**. Umkristallisation erfolgt aus Dimethylformamid.

Ausbeute: 61% (0.47 g), farbloses Pulver; Schmp.: >300 °C; IR (KBr): $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$, $1662 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{N})$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 11.42 (br. s, 1H, OH), 8.00 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.61 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 6.81 (s, 1H, H-6), 2.46 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.56 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 1.22 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.56 \text{ Hz}$, 3H, CH_3); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 163.0 (C-2), 160.1 (C-5), 152.9 (C-7), 148.3 (C-3a), 132.0 (*p*-CH-Ar), 129.6 (*i*-CH-Ar), 129.2 (*m*-CH-Ar), 126.1 (*o*-CH-Ar), 96.8 (C-6), 91.1 (C-3), 13.5 (CH_2), 13.2 (CH_3); $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ [256.26]: Ber.: C, 65.62; H, 4.72; N, 10.93. Gef.: C, 65.40; H, 4.62; N, 10.71.

2-Hydroxy-5-phenyl-3-(propan-2-yl)-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on **24d**

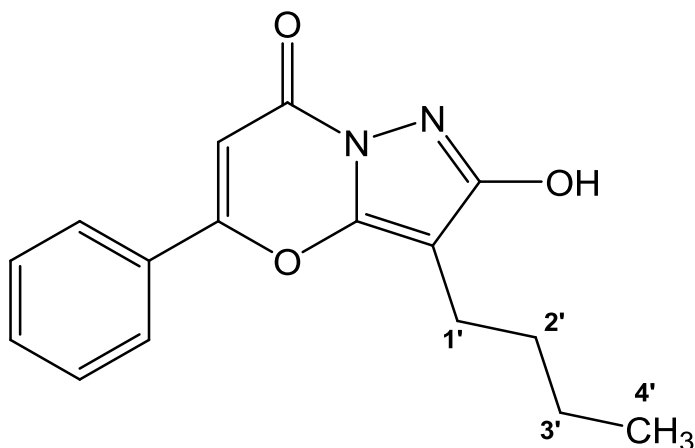


Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.52 ml *i*-Propylmalonylchlorid (3.1 mmol) nach Vorschrift **AAV 18**. Umkristallisation erfolgt aus Dimethylformamid.

Ausbeute: 70% (0.57 g), farbloses Pulver; Schmp.: >300 °C; IR (KBr): $\nu = 1718 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$, $1652 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{N})$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 11.47 (br. s, 1H, OH), 8.00 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.61 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 6.81 (s, 1H, H-6),

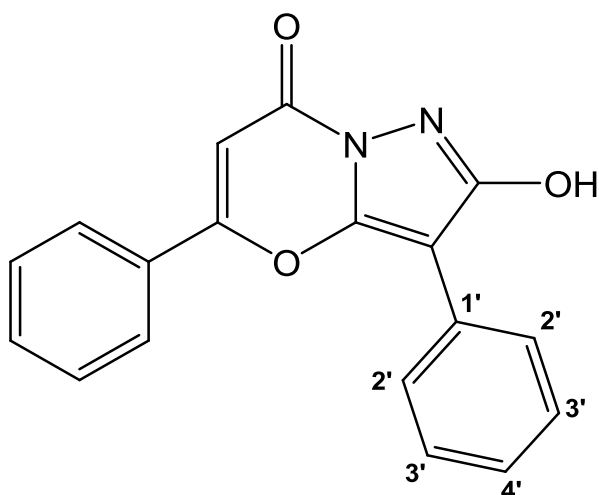
2.92 (sep, $^3J_{HH} = 7.00$ Hz, 2H, CH₂), 1.22 (d, $^3J_{HH} = 7.00$ Hz 6H, 2*CH₃); ¹³C {¹H} NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 162.7 (C-2), 160.1 (C-5), 152.8 (C-7), 147.6 (C-3a), 132.0 (*p*-CH-Ar), 129.6 (*i*-C-Ar), 129.2 (*m*-CH-Ar), 126.1 (*o*-CH-Ar), 96.7 (C-6), 95.4 (C-3), 21.9 (CH), 21.6 (CH₃); C₁₅H₁₄N₂O₃ [270.28]: Ber.: C, 66.66; H, 5.22; N, 10.36. Gef.: C, 66.67; H, 5.26; N, 10.37.

3-Butyl-2-hydroxy-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-on **24e**



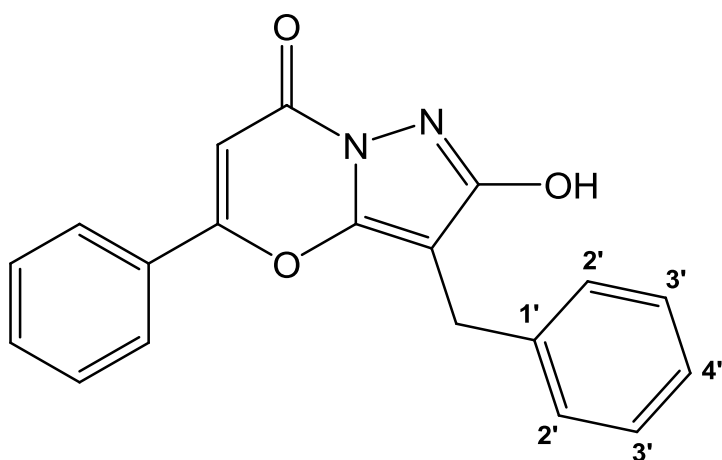
Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.55 ml Butylmalonylchlorid (3.1 mmol) nach Vorschrift **AAV 18**. Umkristallisation erfolgt aus Dimethylformamid.

Ausbeute: 59% (0.50 g), farbloses Pulver; Schmp.: >300 °C; IR (KBr): $\nu = 1716$ cm⁻¹(C=O), 1662 cm⁻¹(C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11.41 (br. s, 1H, OH), 8.00 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.59 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 6.82 (s, 1H, H-6), 2.45 (Ψt, 2H, H-1'), 1.59 (Ψqui, 2H, H-2'), 1.35 (Ψsxt, 2H, H-3'), 0.92 (Ψt, 3H, H-4'); ¹³C {¹H} NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 163.1 (C-2), 160.0 (C-5), 152.8 (C-7), 147.5 (C-3a), 132.0 (*p*-CH-Ar), 129.5 (*i*-C-Ar), 129.1 (*m*-CH-Ar), 126.0 (*o*-CH-Ar), 96.8 (C-6), 89.6 (C-3), 30.2 (C-2'), 21.5 (C-3'), 19.4 (C-1'), 13.6 (C-4'); C₁₆H₁₆N₂O₃ x 1/2H₂O [293.32]: Ber.: C, 65.52; H, 5.84; N, 9.55. Gef.: C, 65.72; H, 5.63; N, 9.53.

2-Hydroxy-3,5-diphenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on **24f**

Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.55 ml Phenylmalonylchlorid (3.1 mmol) nach Vorschrift **AAV 18**. Umkristallisation erfolgt aus Dimethylsulfoxid.

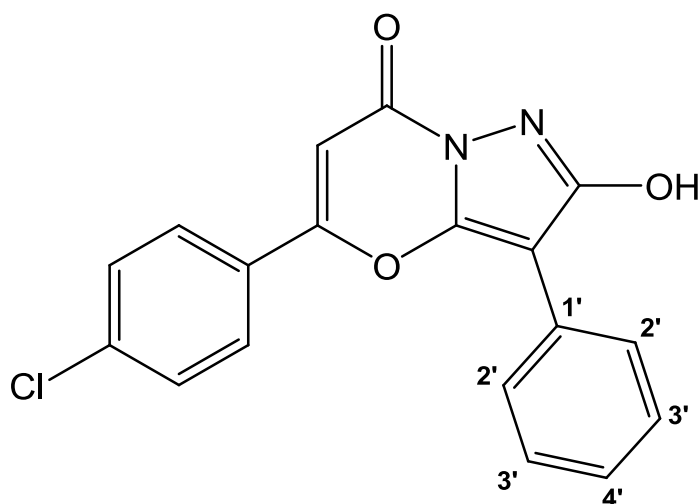
Ausbeute: 68% (0.62 g), farbloses Pulver; Schmp.: >300 °C; IR (KBr): $\nu = 1715 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$, $1654 \text{ cm}^{-1}(\text{C}=\text{N})$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 12.12 (br. s, 1H, OH), 8.05 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.89 (Ψ d, 2H, H-2'), 7.64 (m, 3H, *m*-CH-Ar und *p*-CH-Ar), 7.51 (Ψ t, 2H, H-3'), 7.31 (Ψ t, 1H, H-4'), 7.00 (s, 1H, H-6); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 161.7 (C-2), 160.7 (C-5), 152.8 (C-7), 147.1 (C-3a), 132.2 (*p*-CH-Ar), 129.5 (*i*-C-Ar), 129.3 (*m*-CH-Ar), 129.2 (C-1'), 128.7 (C-3'), 126.3 (C-4'), 126.23 (C-2'), 126.2 (*o*-CH-Ar), 97.7 (C-6), 90.5 (C-3); $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ [304.30]: Ber.: C, 71.05; H, 3.97; N, 9.21. Gef.: C, 70.83; H, 3.81; N, 9.25

3-Benzyl-2-hydroxy-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on **24g**

Aus 0.44 g Phenylpropinamid (3 mmol) und 0.63 ml Benzylmalonylchlorid (3.1 mmol) nach Vorschrift **AAV 18**. Umkristallisation erfolgt aus Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 64% (0.61 g), farbloses Pulver; Schmp.: >300 °C; IR (KBr): $\nu = 1719$ cm^{-1} (C=O), 1659 cm^{-1} (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.56 (br. s, 1H, OH), 7.87 (Ψd , 2H, *o*-CH-Ar), 7.60 (Ψt , 1H, *p*-CH-Ar), 7.54 (Ψt , 2H, *m*-CH-Ar), 7.33 (m, 4H, H-2' und H-3'), 7.22 (m, 1H, H-4'), 6.83 (s, 1H, H-6), 3.80 (s, 2H, CH₂); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 162.8 (C-2), 159.9 (C-5), 152.8 (C-7), 147.7 (C-3a), 139.2 (C-1'), 132.0 (*p*-CH-Ar), 129.3 (*i*-C-Ar), 129.0 (*m*-CH-Ar), 128.3 und 128.2 (C-2' und C-3'), 126.0 (*o*-CH-Ar, C-4'), 96.8 (C-6), 89.2 (C-3), 25.9 (CH₂); C₁₉H₁₄N₂O₃ [318.33]; C₁₉H₁₄N₂O₃ x 1/2H₂O: Ber.: C, 69.72; H, 4.62; N, 8.56. Gef.: C, 69.52; H, 4.35; N, 8.67.

5-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-3-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on **24h**



Aus 0.54 g *p*-Chlorphenylpropinamid (3 mmol) und 0.55 ml Phenylmalonylchlorid (3.1 mmol) nach Vorschrift **AAV 18**. Umkristallisation erfolgt aus Dimethylformamid.

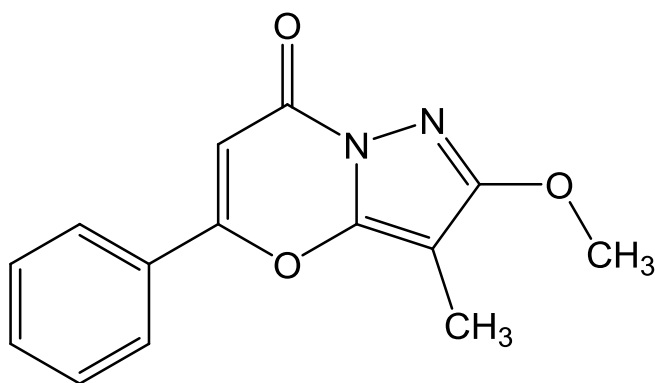
Ausbeute: 57% (0.58 g), farbloses Pulver; Schmp.: >300 °C; IR (KBr): $\nu = 1722$ cm^{-1} (C=O), 1640 cm^{-1} (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.10 (br. s, 1H, OH), 8.05 (Ψd , 2H, *o*-CH-Ar), 7.87 (Ψd , 2H, H-2'), 7.70 (Ψd , 2H, *m*-CH-Ar), 7.50 (Ψt , 2H, H-3'), 7.30 (Ψt , 1H, H-4'), 6.99 (s, 1H, H-6); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 161.9 (C-2), 159.6 (C-5), 152.7 (C-7), 147.0 (C-3a), 136.9 (*p*-CCl-Ar), 129.4 (*m*-CH-Ar), 129.2 (C-1'), 128.7 (C-3'), 128.5 (*i*-C-Ar), 128.0 (*o*-CH-Ar), 126.34 (C-4'), 126.28 (C-2'), 96.1 (C-6), 90.6 (C-3); C₁₈H₁₁N₂O₃ [338.74]: Ber.: C, 63.82; H, 3.27; Cl, 10.47; N, 8.27. Gef.: C, 63.41; H, 3.43; N, 8.06

7.3.3 Darstellung der *N*- und *O*-methylierten 2-Hydroxy-3-methyl-5-phenyl-7*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-on 25 und 26 (Abschnitt 3.2.3)

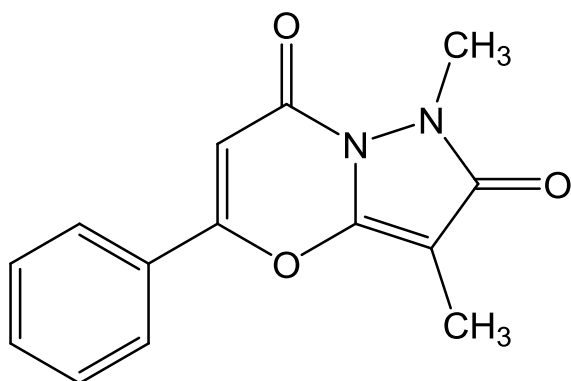
Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 19

1 mmol des 2-Hydroxy-3-methyl-5-phenyl-7*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-ons **24b** werden in eine Suspension von 15 ml Dimethylsulfoxid und 1 mmol K₂CO₃ hinzugegeben. Zu dieser Suspension wird unter kräftigem Rühren 3 mmol Methyljodid hinzugefügt und danach für 5 Stunden rückfließend erhitzt. Danach wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegossen und die Mischung gerührt bis ein körniger Niederschlag entsteht. Der Niederschlag wird abfiltriert und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Ethylacetat 10-30%, *n*-Hexan 90-70%).

2-Methoxy-3-methyl-5-phenyl-7*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-7-on 25



Ausbeute: 27% (69 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 221-223 °C; IR (KBr): 1707 cm⁻¹(C=O), 1643 cm⁻¹(C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.05 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.60 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 6.87 (s, 1H, H-6), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 1.99 (s, 3H, CH₃); ¹³C {¹H} NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 163.9 (C-2), 160.3 (C-5), 153.0 (C-7), 148.3 (C-3a), 132.1 (*p*-CH-Ar), 129.4 (*i*-C-Ar), 129.1 (*m*-CH-Ar), 126.2 (*o*-CH-Ar), 96.8 (C-6), 85.0 (C-3), 55.6 (OCH₃), 4.3 (CH₃); C₁₄H₁₂N₂O₃ x 1/2H₂O [265.27]: Ber.: C, 63.39; H, 4.94; N, 10.56. Gef.: C, 63.17; H, 4.68; N, 10.40.

1,3-Dimethyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2,7(1H)-dion **26**

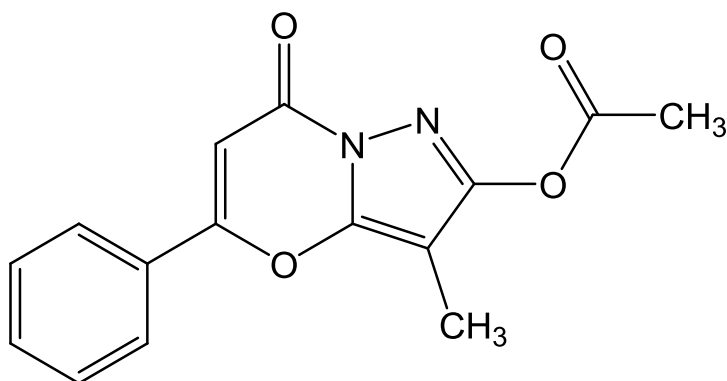
Ausbeute: 43% (110 mg), farblose Kristalle; Schmp.: 182-184 °C; IR (KBr): 1704 cm^{-1} (C=O), 1681 cm^{-1} (C=O); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8.00 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.60 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 6.79 (s, 1H, H-6), 3.51 (s, 3H, NCH₃), 1.83 (s, 3H, CH₃); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 166.8 (C-2), 159.7 (C-5), 153.1 (C-7), 152.1 (C-3a), 132.3 (*p*-CH-Ar), 129.2 (*m*-CH-Ar), 128.8 (*i*-C-Ar), 126.1 (*o*-CH-Ar), 97.2 (C-6), 85.3 (C-3), 32.9 (NCH₃), 4.6 (CH₃); C₁₄H₁₂N₂O₃ [256.26]: Ber.: C, 65.62; H, 4.72; N, 10.93. Gef.: C, 65.37; H, 4.72; N, 10.77.

7.3.4 Darstellung der 2-Acetoxy-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-one 27a,b (Abschnitt 3.2.3)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 20

1 mmol der 2-Hydroxy-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-one **24b,f** werden mit 10 ml Acetylchlorid versetzt und danach 60 Minuten rückfliessend erhitzt. Nach der Verflüchtigung des überschüssigen Acetylchlorids werden die acylierten Produkte aus Acetonitril umkristallisiert.

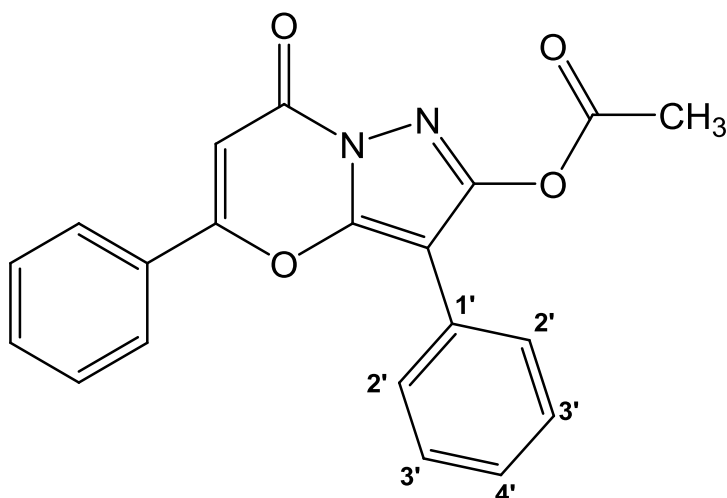
2-Acetoxy-5-phenyl-3-methyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on **27a**



Aus 0.24 g 2-Hydroxy-3-methyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on **24b** (1 mmol) und 10 ml Acetylchlorid nach Vorschrift **AAV 20**. Umkristallisation erfolgt aus Acetonitril.

Ausbeute: 87% (0.25 g), farblose Kristalle; Schmp.: 204-206 °C; IR (KBr): 1782 cm^{-1} (C=O), 1709 cm^{-1} (C=O), 1647 cm^{-1} (C=N); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.85 (m, 2H, *o*-CH-Ar), 7.57 (m, 3H, *p*-CH-Ar und *m*-CH-Ar), 6.48 (s, 1H, H-6), 2.37 (s, 3H, Ac-CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167.7 ((CH₃)>C=O), 162.3 (C-5), 157.9 (C-2), 153.5 (C-7), 147.9 (C-3a), 132.6 (*p*-CH-Ar), 129.5 (*i*-C-Ar), 129.3 (*m*-CH-Ar), 126.3 (*o*-CH-Ar), 97.0 (C-6), 91.5 (C-3), 20.5 (Ac-CH₃), 5.4 (CH₃); C₁₅H₁₂N₂O₄ [284.27]: Ber.: C, 63.38; H, 4.25; N, 9.85. Gef.: C, 63.34; H, 4.23; N, 9.77.

2-Acetoxy-3,5-diphenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on **27b**



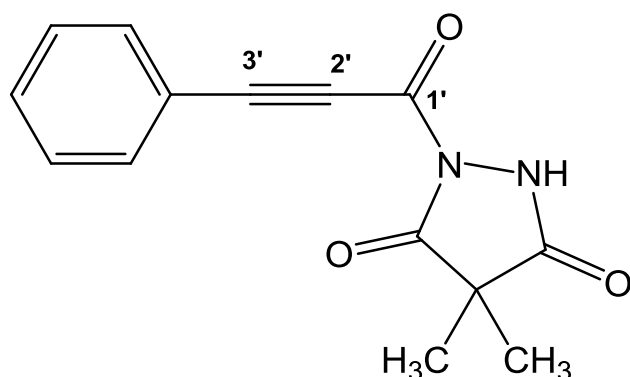
Aus 0.30 g 2-Hydroxy-3,3,5-diphenyl-5-phenyl-7H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-7-on **24f** (1 mmol) und 10 ml Acetylchlorid nach Vorschrift **AAV 20**. Umkristallisation erfolgt aus Acetonitril.

Ausbeute: 82% (0.28 g), farblose Kristalle; Schmp.: 277-279 °C; IR (KBr): $\nu = 1785 \text{ cm}^{-1}$ (OH), , 1712 cm^{-1} (C=O), 1649 cm^{-1} (C=N); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.04 (Ψd , 2H, H-2'), 7.66 (m, 5H, H-2'', H-3' und H-4'), 7.56 (Ψt , 2H, H-3''), 7.39 (Ψt , 1H, H-4''), 7.11 (s, 1H, H-6), 2.41 (s, 3H, Ac-CH₃); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 167.9 ((CH₃)>C=O), 161.9 (C-2), 154.8 (C-5), 153.2 (C-7), 147.3 (C-3a), 132.5 (*p*-CH-Ar), 129.3 (*i*-C-Ar), 129.3 (*m*-CH-Ar und C-3'), 127.6 (C-1'), 127.5 (C-4'), 126.6 (C-2'), 126.5 (*o*-CH-Ar), 97.6 (C-6), 95.7 (C-3), 20.4 (Ac-CH₃); C₂₀H₁₄N₂O₄ [346.34]: Ber.: C, 69.36; H, 4.07; N, 8.09. Gef.: C, 69,06; H, 4.05; N, 8.38.

7.3.5 Darstellung des 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dions **29** (Abschnitt 3.3.1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 21

3 mmol des Phenylpropinhydrazids **22a** werden in 30 ml abs. Dichlorethan gelöst. Zu dieser Lösung wird unter kräftigem Rühren das Dimethylmalonylchlorid **10g** in 3-5 %igem Überschuss hinzugegeben und danach für 8 Stunden rückfliessend erhitzt. Die entstandene Suspension wird filtriert und der Filtrerrückstand aus Acetonitril oder Dichlormethan umkristallisiert. Um die Ausbeute zu erhöhen, wird die Mutterlauge im Eisfach zur Kristallisation gestellt.

4.4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-inoyl)pyrazolidin-3,5-dion **29**

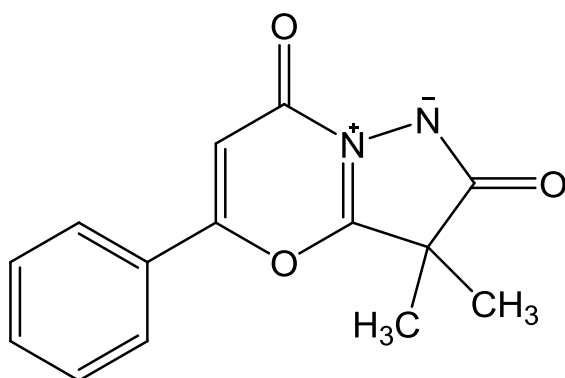
Ausbeute: 83% (0.64 g), farblose Kristalle; Schmp.: 223-225 °C; IR (KBr): $\nu = 2217 \text{ cm}^{-1}$ (C \equiv C), 1785 cm^{-1} (C=O), 1710 cm^{-1} (C=O), 1664 cm^{-1} (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.22 (br. s, 1H, OH), 7.70 (Ψ d, 2H, *o*-CH-Ar), 7.68 (Ψ t, 1H, *p*-CH-Ar), 7.53 (Ψ t, 2H, *m*-CH-Ar), 1.32 (s, 6H, CH $_3$); ^{13}C [^1H] NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 171.4 (C=O), 170.6 (C=O), 143.0 (C-1'), 132.9 (*o*-CH-Ar), 131.6 (*p*-CH-Ar), 129.3 (*m*-CH-Ar), 119.1 (*i*-C-Ar), 92.2 (C-3'), 81.7 (C-2'), 45.1 (C-4), 21.0 (CH $_3$); C $_{14}$ H $_{12}$ N $_2$ O $_3$ [256.26]: Ber.: C, 65.62; H, 4.72; N, 10.93. Gef.: C, 65.62; H, 4.84; N, 11.02.

Kristalle der Verbindung **29** für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch Kristallisation aus Acetonitril bei Raumtemperatur erhalten. Der vermessene Kristall C $_{14}$ H $_{12}$ N $_2$ O $_3$ (farblose Plättchen) gehört zu einem monoklinen Kristallsystem, Raumgruppe $P2_1/c$; Elementarzelle Parameter: $a = 5.027$ (2) Å, $b = 9.996$ (4) Å, $c = 11.500$ (4) Å, $\beta = 98.556$ (6)°, $Z = 4$, $D_x = 1.2409$ (9) mg/m 3 , $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.045$, $wR(F^2) = 0.116$, 6690 gemessenen Reflexen, 2173 von unabhängigen Reflexen und 1534 Reflexen mit $I > 2\sigma(I)$.

7.3.6 Darstellung des 3,3-Dimethyl-2,7-dioxo-5-phenyl-3,7-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-8-ium-1-id **30** (Abschnitt 3.3.3)

Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 21**

1 mmol des 4,4-Dimethyl-1-(3-phenylprop-2-ynoyl)pyrazolidin-3,5-dions **29** (0.26 g) wird bis zur Schmelze 5 Minuten lang erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der resultierende Feststoff aus Toluol umkristallisiert.



Ausbeute: 85% (0.22 g), farbloses Pulver; Schmp.: 225-227 °C; IR (KBr): $\nu = 1791$ cm^{-1} (C=O), 1750 cm^{-1} (C=O), 1686 cm^{-1} (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.80 (Ψd , 2H, *o*-CH-Ar), 7.60 (Ψt , 1H, *p*-CH-Ar), 6,53 (Ψt , 2H, *m*-CH-Ar), 6.35 (s, 1H, H-6), 1.44 (s, 6H, CH₃); ^{13}C { ^1H } NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 167.0 (C-2), 166.7 (C-3a), 158.8 (C-7), 150.0 (C-5), 132.2 (*p*-CH-Ar), 129.5 (*i*-C-Ar), 128.8 (*m*-CH-Ar), 126.4 (*o*-CH-Ar), 106.2 (C-6), 50.8 (C-3), 21.4 (CH₃); C₁₄H₁₂N₂O₃ [256.26]: FAB-MS, *m/z* ber. (gef.): [M+H]⁺ 257.092617 (257.092323).

8 Literaturverzeichnis

- [1] Wermuth, C. G., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Elsevier/Academic Press: Amsterdam, (2008).
- [2] Schulte, K. E.; Ruecker, G., *Fortschr. Arzneimittelforsch.*, (1970) **14**, 387.
- [3] Daly, J. W.; Karle, I.; Myers, C. W.; Tokuyama, T.; Waters, J. A.; Witkop, B., *Proc Natl Acad Sci U S A*, (1971) **68**, 1870.
- [4] Sinclair, A.; Stockman, R. A., *Nat. Prod. Rep.*, (2007) **24**, 298.
- [5] Lapa, A. J.; Albuquerque, E. X.; Sarvey, J. M.; Daly, J.; Witkop, B., *Exp. Neurol.*, (1975) **47**, 558.
- [6] Takahashi, K.; Witkop, B.; Brossi, A.; Maleque, M. A.; Albuquerque, E. X., *Helv. Chim. Acta*, (1982) **65**, 252.
- [7] Spivak, C. E.; Maleque, M. A.; Oliveira, A. C.; Masukawa, L. M.; Tokuyama, T.; Daly, J. W.; Albuquerque, E. X., *Mol. Pharmacol.*, (1982) **21**, 351.
- [8] Takahashi, K.; Jacobson, A. E.; Mak, C. P.; Witkop, B.; Brossi, A.; Albuquerque, E. X.; Warnick, J. E.; Maleque, M. A.; Bavoso, A.; Silverton, J. V., *J. Med. Chem.*, (1982) **25**, 919.
- [9] Gessner, W.; Takahashi, K.; Witkop, B.; Brossi, A.; Albuquerque, E. X., *Helv. Chim. Acta*, (1985) **68**, 49.
- [10] Daly, J. W.; Nishizawa, Y.; Edwards, M. W.; Waters, J. A.; Aronstam, R. S., *Neurochem. Res.*, (1991) **16**, 489.
- [11] Chin, C.; Jones, E. R. H.; Thaller, V.; Aplin, R. T.; Durham, L. J.; Cascon, S. C.; Mors, W. B.; Tursch, B. M., *Chem. Commun. (London)*, (1965) 83, 152.
- [12] Gorinsky, C.; Templeton, W.; Zaidi, S. A. H., *Lloydia*, (1973) **36**, 352.
- [13] Czerson, H.; Bohlmann, F.; Stuessy, T. F.; Fischer, N. H., *Phytochemistry*, (1979) 18, 257.
- [14] Bohlmann, F.; Kapteyn, H. G., *Chem. Ber.*, (1966) **99**, 1830.
- [15] Lam, J.; Christensen, L. P.; Thomasen, T., *Phytochemistry*, (1991) **30**, 515.
- [16] Cascon, S. C.; Mors, W. B.; Tursch, B. M.; Aplin, R. T.; Durham, L. J., *J Am Chem Soc*, (1965) 87, 5237.
- [17] Ragasa, C. Y.; Co, A. L. K. C.; Rideout, J. A., *Nat. Prod. Res.*, (2005) **19**, 231.
- [18] Katsuda, Y., *Pestic. Sci.*, (1999) **55**, 775.

- [19] Khambay, B. P. S., *Pesticide Outlook*, 2002, 49.
- [20] Matsuo, N., *Pestic. Sci.*, (1998) **52**, 21.
- [21] Nicolaou, K. C.; Dai, W. M., *Angew. Chem.*, (1991) **103**, 1453.
- [22] Grissom, J. W.; Gunawardena, G. U.; Klingberg, D.; Huang, D., *Tetrahedron*, (1996) **52**, 6453.
- [23] Xi, Z.; Goldberg, I. H., *Compr. Nat. Prod. Chem.*, (1999) **7**, 553.
- [24] Jones, R. R.; Bergman, R. G., *J Am Chem Soc*, (1972) **94**, 660.
- [25] Mayer, J.; Sondheimer, F., *J Am Chem Soc*, (1966) **88**, 602.
- [26] Ishida, N.; Miyazaki, K.; Kumagai, K.; Rikimaru, M., *J. Antibiot., Ser. A*, (1965) **18**, 68.
- [27] Jones, G. B.; Fouad, F. S., *Curr. Pharm. Des.*, (2002) **8**, 2415.
- [28] Petrow, V., *Chem. Rev.*, (1970) **70**, 713.
- [29] Inhoffen, H. H.; Logemann, W.; Hohlweg, W.; Serini, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, (1938) 71B, 1024.
- [30] Inhoffen, H. H.; Hohlweg, W., *Naturwissenschaften*, (1938) **26**, 96.
- [31] Ehrenstein, M., *J. Org. Chem.*, (1944) **9**, 435.
- [32] Ehrenstein, M., *Chem. Rev.*, (1948) **42**, 457.
- [33] Helton, E. D.; Williams, M. C.; Goldzieher, J. W., *Steroids*, (1977) **30**, 71.
- [34] Teutsch, J. G.; Costerousse, G.; Philibert, D.; Deraedt, R., US 4447424, *Chem. Abstr.* (1984) **101**, 130975.
- [35] Logemann, W.; Artini, D.; Meli, M., *Arzneim.-Forsch.*, (1956) **6**, 136.
- [36] Stoelting, V. K., *Anesth Analg*, (1957) **36**, 49.
- [37] Young, D. S.; Whitwam, J. G., *Br J Anaesth*, (1964) **36**, 31.
- [38] Martone, C. H.; Nagelhout, J.; Wolf, S. M., *Anesth Prog*, (1991) **38**, 195.
- [39] Huebner, H.; Haubmann, C.; Utz, W.; Gmeiner, P., *J. Med. Chem.*, (2000) **43**, 756.
- [40] Lenz, C.; Boeckler, F.; Huebner, H.; Gmeiner, P., *Bioorg. Med. Chem.*, (2005) **13**, 4434.
- [41] Lenz, C.; Haubmann, C.; Hubner, H.; Boeckler, F.; Gmeiner, P., *Bioorg. Med. Chem.*, (2005) **13**, 185.
- [42] Knoll, J.; Magyar, K., *Adv Biochem Psychopharmacol*, (1972) **5**, 393.
- [43] Chen, J. J.; Swope, D. M., *J. Clin. Pharmacol.*, (2005) **45**, 878.
- [44] Chen, J. J., *Formulary*, (2006) **41**, 18.

- [45] Weinstock, M.; Bejar, C.; Wang, R. H.; Poltyrev, T.; Gross, A.; Finberg, J. P. M.; Youdim, M. B. H., *Adv. Res. Neurodegener.*, (2000) **8**, 157.
- [46] Sterling, J.; Herzig, Y.; Goren, T.; Finkelstein, N.; Lerner, D.; Goldenberg, W.; Miskolczi, I.; Molnar, S.; Rantal, F.; Tamas, T.; Toth, G.; Zagya, A.; Zekany, A.; Lavian, G.; Gross, A.; Friedman, R.; Razin, M.; Huang, W.; Kraus, B.; Chorev, M.; Youdim, M. B.; Weinstock, M., *J. Med. Chem.*, (2002) **45**, 5260.
- [47] Madar, D. J.; Kopecka, H.; Pireh, D.; Yong, H.; Pei, Z.; Li, X.; Wiedeman, P. E.; Djuric, S. W.; Von Geldern, T. W.; Fickes, M. G.; Bhagavatula, L.; McDermott, T.; Wittenberger, S.; Richards, S. J.; Longenecker, K. L.; Stewart, K. D.; Lubben, T. H.; Ballaron, S. J.; Stashko, M. A.; Long, M. A.; Wells, H.; Zinker, B. A.; Mika, A. K.; Beno, D. W. A.; Kempf-Grote, A. J.; Polakowski, J.; Segreti, J.; Reinhart, G. A.; Fryer, R. M.; Sham, H. L.; Trevillyan, J. M., *J. Med. Chem.*, (2006) **49**, 6416.
- [48] Cho, A. K.; Haslett, W. L.; Jenden, D. J., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, (1961) **5**, 276.
- [49] Craig, C. R., Stitzel, R. E., *Modern Pharmacology*, Little, Brown. Boston, 2006.
- [50] Beart, P. M.; Johnston, G. A. R.; Uhr, M. L., *J. Neurochem.*, (1972) **19**, 1855.
- [51] Gasparini, F.; Lingenhohl, K.; Stoehr, N.; Flor, P. J.; Heinrich, M.; Vranesic, I.; Biollaz, M.; Allgeier, H.; Heckendorn, R.; Urwyler, S.; Varney, M. A.; Johnson, E. C.; Hess, S. D.; Rao, S. P.; Sacca, A. I.; Santori, E. M.; Velicelebi, G.; Kuhn, R., *Neuropharmacology*, (1999) **38**, 1493.
- [52] Lea, P. M. I. V.; Faden, A. I., *CNS Drug Rev.*, (2006) **12**, 149.
- [53] Baeckstroem, P.; Bachteler, D.; Koch, S.; Hyytiä, P.; Spanagel, R., *Neuropsychopharmacology*, (2004) **29**, 921.
- [54] Alagille, D.; Baldwin, R. M.; Roth, B. L.; Wroblewski, J. T.; Grajkowska, E.; Tamagnan, G. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2005) **15**, 945.
- [55] Alagille, D.; Baldwin Ronald, M.; Roth Bryan, L.; Wroblewski Jarda, T.; Grajkowska, E.; Tamagnan Gilles, D., *Bioorg. Med. Chem.*, (2005) **13**, 197.
- [56] Bach, P.; Nilsson, K.; Svensson, T.; Bauer, U.; Hammerland Lance, G.; Peterson, A.; Wallberg, A.; Osterlund, K.; Karis, D.; Boije, M.; Wensbo, D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2006) **16**, 4788.
- [57] Bach, P.; Nilsson, K.; Wallberg, A.; Bauer, U.; Hammerland, L. G.; Peterson, A.; Svensson, T.; Osterlund, K.; Karis, D.; Boije, M.; Wensbo, D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2006) **16**, 4792.

- [58] Carroll, F. I.; Kotturi, S. V.; Navarro, H. A.; Mascarella, S. W.; Gilmour, B. P.; Smith, F. L.; Gabra, B. H.; Dewey, W. L., *J. Med. Chem.*, (2007) **50**, 3388.
- [59] Cosford, N. D. P.; Tehrani, L.; Roppe, J.; Schweiger, E.; Smith, N. D.; Anderson, J.; Bristow, L.; Brodtkin, J.; Jiang, X.; McDonald, I.; Rao, S.; Washburn, M.; Varney, M. A., *J. Med. Chem.*, (2003) **46**, 204.
- [60] Iso, Y.; Grajkowska, E.; Wroblewski, J. T.; Davis, J.; Goeders, N. E.; Johnson, K. M.; Sanker, S.; Roth, B. L.; Tueckmantel, W.; Kozikowski, A. P., *J. Med. Chem.*, (2006) **49**, 1080.
- [61] Micheli, F.; Bertani, B.; Bozzoli, A.; Crippa, L.; Cavanni, P.; Di Fabio, R.; Donati, D.; Marzorati, P.; Merlo, G.; Paio, A.; Perugini, L.; Zarantonello, P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2008) **18**, 1804.
- [62] Kulkarni, S. S.; Zou, M.-F.; Cao, J.; Deschamps, J. R.; Rodriguez, A. L.; Conn, P. J.; Hauck Newman, A., *J. Med. Chem.*, (2009) **52**, 3563.
- [63] Jaeschke, G.; Wettstein, J. G.; Nordquist, R. E.; Spooren, W., *Expert Opin. Ther. Pat.*, (2008) **18**, 123.
- [64] Chowdhury Morshed, A.; Abdellatif Khaled, R. A.; Dong, Y.; Rahman, M.; Das, D.; Suresh Mavanur, R.; Knaus Edward, E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2009) **19**, 584.
- [65] Chowdhury, M. A.; Chen, H.; Abdellatif, K. R. A.; Dong, Y.; Petruk, K. C.; Knaus, E. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (2008) **18**, 4195.
- [66] Chowdhury, M. A.; Chen, H.; Abdellatif, K. R. A.; Dong, Y.; Petruk, K. C.; Knaus, E. E., *J. Heterocycl. Chem.*, (2009) **46**, 58.
- [67] Swinnen, D.; Bombrun, A.; Gerber, P.; Jorand-Lebrun, C., WO 2006067114, *Chem. Abstr.* (2006) **145**, 103718.
- [68] Anon, *Expert Opin. Ther. Pat.*, (2003) **13**, 1759.
- [69] Young, S. D.; Tran, L. O.; Britcher, S. F.; Lumma, W. C., Jr.; Payne, L. S., EP 582455, *Chem. Abstr.* (1994) **120**, 270428.
- [70] Young, S. D.; Britcher, S. F.; Payne, L. S.; Tran, L. O.; Lumma, W. C., Jr., WO 9520389, *Chem. Abstr.* (1995) **123**, 246802.
- [71] Young, S. D.; Britcher, S. F.; Tran, L. O.; Payne, L. S.; Lumma, W. C.; Lyle, T. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S.; Olsen, D. B.; et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, (1995) **39**, 2602.
- [72] Thompason, A. S.; Corley, E. G.; Huntington, M. F.; Grabowski, E. J. J., *Tetrahedron Lett.*, (1995) **36**, 8937.
- [73] Havlir, D. V.; Richman, D. D., *Ann Intern Med*, (1996) **124**, 984.

- [74] Chen, H.; Shockcor, J.; Chen, W.; Espina, R.; Gan, L.-S.; Mutlib, A. E., *Chem. Res. Toxicol.*, (2002) **15**, 388.
- [75] Mutlib, A.; Chen, H.; Shockcor, J.; Espina, R.; Chen, S.; Cao, K.; Du, A.; Nemeth, G.; Prakash, S.; Gan, L.-S., *Chem. Res. Toxicol.*, (2000) **13**, 775.
- [76] Rahim, S. G.; Trevidi, N.; Selway, J.; Darby, G.; Collins, P.; Powell, K. L.; Purifoy, D. J. M., *Antiviral Chem. Chemother.*, (1992) **3**, 293.
- [77] Cristofoli, W. A.; Wiebe, L. I.; De Clercq, E.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Knaus, E. E., *J. Med. Chem.*, (2007) **50**, 2851.
- [78] Stuetz, A.; Petranyi, G., *J. Med. Chem.*, (1984) **27**, 1539.
- [79] Stuetz, A., *Angew. Chem.*, (1987) **99**, 323.
- [80] Nussbaumer, P.; Leitner, I.; Mraz, K.; Stuetz, A., *J. Med. Chem.*, (1995) **38**, 1831.
- [81] Ziegler, E.; Meindl, H., *Monatsh. Chem.*, (1964) **95**, 1318.
- [82] Yakovlev, I. P.; Zakhs, V. E.; Prep'yalov, A. V.; Rebrov, A. G., *Zh. Obshch. Khim.*, (1996) **66**, 668.
- [83] Zakhs, V. E.; Yakovlev, I. P.; Ivin, B. A., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, (1987) **3**, 382.
- [84] Komarov, A. V.; Yakovlev, I. P.; Novikov, D. V.; Semakova, T. L.; Zakhs, V. E., *Russ. J. of Gen. Chem.*, (2003) **73**, 1806.
- [85] Komarov, A. V.; Yakovlev, I. P.; Zakhs, V. E.; Prep'yalov, A. V., *Russ. J. Gen. Chem.*, (2005) **75**, 770.
- [86] Lalaev, B. Y.; Yakovlev, I. P.; Zakhs, V. E., *Russ. J. Gen. Chem.*, (2005) **75**, 432.
- [87] Lalaev, B. Y.; Yakovlev, I. P.; Zakhs, V. E., *Russ. J. Gen. Chem.*, (2006) **76**, 133.
- [88] Ziegler, T., *e-EROS Encycl. Reagents Org. Synth.*, 2001.
- [89] Ziegler, E.; Kleineberg, G.; Meindl, H., *Monatsh. Chem.*, (1966) **97**, 10.
- [90] Martin, J. C.; Brannock, K. C.; Meen, R. H., *J. Org. Chem.*, (1966) **31**, 2966.
- [91] Sheibani, H.; Mosslemin, M. H.; Behzadi, S.; Islami, M. R.; Foroughi, H.; Saidi, K., *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)*, 2005, 88.
- [92] Sheibani, H.; Bernhardt, P. V.; Wentrup, C., *J. Org. Chem.*, (2005) **70**, 5859.
- [93] Friedrichsen, W.; Krueger, C.; Kujath, E.; Liebezeit, G.; Mohr, S., *Tetrahedron Lett.*, (1979) **20**, 237.
- [94] Kappe, T.; Golser, W.; Hariri, M.; Stadlbauer, W., *Chem. Ber.*, (1979) **112**, 1585.
- [95] Abaszadeh, M.; Sheibani, H.; Saidi, K.; Nejad, R. M., *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)*, 2008, 262.

- [96] Sheibani, H.; Saidi, K.; Foroughi, H., *Russ. Chem. Bull.*, (2008) **57**, 2600.
- [97] Friedrichsen, W.; Kappe, T.; Boettcher, A., *Heterocycles*, (1982) **19**, 1083.
- [98] Davis, S. J.; Elvidge, J. A., *J. Chem. Soc.*, 1962, 3553.
- [99] Winterfeldt, E., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, (1967) **6**, 423.
- [100] Wessig, P.; Mueller, G., *Chem. Rev.*, (2008) **108**, 2051.
- [101] Stang, P. J., *Chem. Rev.*, (1978) **78**, 383.
- [102] Diederich, F., Stang, P. J., Tykwinski, R. R., *Acetylene chemistry: chemistry, biology and material science*, Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- [103] Danilkina, N. A.; Mikhailov, L. E.; Ivin, B. A., *Russ. J. Org. Chem.*, (2006) **42**, 783.
- [104] Struebing, D.; Neumann, H.; Klaus, S.; Huebner, S.; Beller, M., *Tetrahedron*, (2005) **61**, 11333.
- [105] Lang, S. A., Jr.; Cohen, E., *J. Med. Chem.*, (1975) **18**, 441.
- [106] Nakanishi, S.; Butler, K., *Org. Prep. Proced. Int.*, (1975) **7**, 155.
- [107] Friedrichsen, W.; Kujath, E.; Liebezeit, G., *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem.*, (1982) **37B**, 222.
- [108] Zakhs, V. E.; Yakovlev, I. P.; Smorygo, N. A.; Gindin, V. A.; Ivin, B. A., *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, 1987, 386.
- [109] Petina, O. A.; Yakovlev, I. P.; Prep'yalov, A. V.; Lalaev, B. Y., RU 2008-136831, *Chem. Abstr.* (2010) **153**, 87802.
- [110] Curtius, T.; Kenngott, E., *J. Prakt. Chem. (Leipzig)*, (1926) **112**, 314.
- [111] Al-Jallo, H. N. A., *Tetrahedron Lett.*, (1970) **11**, 875.
- [112] Moureu, C.; Lazennec, I., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1906) **35**, 843.
- [113] Al-Jallo, H.; Shandala, M.; Al-Hajjar, F.; Al-Jabour, N., *J. Heterocycl. Chem.*, (1976) **13**, 455.
- [114] Dubau, F. P.; Zinner, G., *Chem. Ber.*, (1975) **108**, 2189.
- [115] Zheng, Z.; Yu, Z.; Luo, N.; Han, X., *J Org Chem*, (2006) **71**, 9695.
- [116] Friebolin, H., *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, Wiley-VCH: 2010; p 418.
- [117] Brennan, C. M.; Johnson, C. D.; McDonnell, P. D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1989, 957.
- [118] Hubmann, D.; Liechti, C.; Trinks, U.; Traxler, P.; Sequin, U., *Molecules [Electronic Publication]*, (1999) **4**, 151.
- [119] Ruhemann, S., *J. Chem. Soc., Trans.*, (1908) **93**, 431.

- [120] Ruhemann, S., *J. Chem. Soc., Trans.*, (1912) **101**, 1729.
- [121] Soliman, G.; El-Kholy, I. E.-S., *J. Chem. Soc.*, 1954, 1755.
- [122] El-Kholy, I. E.-S.; Rafla, F. K.; Soliman, G., *J. Chem. Soc.*, 1959, 2588.
- [123] Al-Jallo, H. N.; Al-Azawi, F. W., *J. Heterocycl. Chem.*, (1974) **11**, 1101.
- [124] Marei, M. G.; Mishrikey, M. M.; El-Kholy, I. E.-S., *J. Heterocycl. Chem.*, (1986) **23**, 1849.
- [125] Julia, M.; Binet du Jassonneix, C., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 751.
- [126] Alvaro, M.; Garcia, H.; Iborra, S.; Miranda, M. A.; Primo, J., *Tetrahedron*, (1987) **43**, 143.
- [127] Obrecht, D., *Helv. Chim. Acta*, (1989) **72**, 447.
- [128] Korshunov, S. P.; Korzhova, N. V.; Kazantseva, V. M.; Krasnov, V. L.; Utekhina, N. V.; Bodrikov, I. V., *Zh. Org. Khim.*, (1986) **22**, 1847.
- [129] Pflieger, D.; Muckensturm, B., *Tetrahedron Lett.*, (1990) **31**, 2299.
- [130] Kalinin, V. N.; Shostakovskii, M. V.; Ponomarev, A. B., *Tetrahedron Lett.*, (1990) **31**, 4073.
- [131] Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G., *Tetrahedron Lett.*, (1991) **32**, 6449.
- [132] Torii, S.; Okumoto, H.; Xu, L. H.; Sadakane, M.; Shostakovskiy, M. V.; Ponomaryov, A. B.; Kalinin, V. N., *Tetrahedron*, (1993) **49**, 6773.
- [133] Bhat, A. S.; Whetstone, J. L.; Brueggemeier, R. W., *Tetrahedron Lett.*, (1999) **40**, 2469.
- [134] Miao, H.; Yang, Z., *Org. Lett.*, (2000) **2**, 1765.
- [135] Omokawa, H.; Yamashita, K., *Agr. Biol. Chem.*, (1973) **37**, 1717.
- [136] Morris, J.; Wishka, D. G., *Synthesis*, (1994) **26**, 43.
- [137] Becker, W.; Eller, G. A.; Holzer, W., *Synthesis*, (2005) **37**, 2583.
- [138] Zhou, C.; Dubrovsky, A. V.; Larock, R. C., *J. Org. Chem.*, (2006) **71**, 1626.
- [139] Zhao, X.; Wang, X.-Z.; Jiang, X.-K.; Chen, Y.-Q.; Li, Z.-T.; Chen, G.-J., *J Am Chem Soc*, (2003) **125**, 15128.
- [140] Jong, T. T.; Leu, S. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 423.
- [141] McGarry, L. W.; Detty, M. R., *J. Org. Chem.*, (1990) **55**, 4349.
- [142] Nakatani, K.; Okamoto, A.; Yamanuki, M.; Saito, I., *J. Org. Chem.*, (1994) **59**, 4360.
- [143] Nakatani, K.; Okamoto, A.; Saito, I., *Tetrahedron*, (1996) **52**, 9427.
- [144] Nakatani, K.; Okamoto, A.; Matsuno, T.; Saito, I., *J Am Chem Soc*, (1998) **120**, 11219.

- [145] Sakamoto, K.; Honda, E.; Ono, N.; Uno, H., *Tetrahedron Lett.*, (2000) **41**, 1819.
- [146] Uno, H.; Sakamoto, K.; Honda, E.; Fukuhara, K.; Ono, N.; Tanaka, J.; Sakanaka, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 229.
- [147] Yamaguchi, S.; Kobayashi, M.; Harada, S.-i.; Miyazawa, M.; Hirai, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (2008) **81**, 863.
- [148] Kuroda, H.; Izawa, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (2007) **80**, 780.
- [149] Garcia, H.; Iborra, S.; Primo, J.; Miranda, M. A., *J. Org. Chem.*, (1986) **51**, 4432.
- [150] Alvaro, M.; Garcia, H.; Miranda, M. A.; Primo, J., *Tetrahedron*, (1992) **48**, 3437.
- [151] Kerr, P. J.; Pyke, S. M.; Ward, A. D., *Aust. J. Chem.*, (2008) **61**, 350.
- [152] Mariella, R. P.; Conway, T., *Can. J. Chem.*, (1965) **43**, 2426.
- [153] Unangst, P. C.; Southwick, P. L., *J. Heterocycl. Chem.*, (1973) **10**, 399.
- [154] Schmitt, J., FR 1305340, *Chem. Abstr.* (1963) **58**, 46538.
- [155] Fujimoto, C.; Kusunose, Y.; Maeda, H., *J. Org. Chem.*, (2006) **71**, 2389.
- [156] Koerner, M.; Hiersemann, M., *Org. Lett.*, (2007) **9**, 4979.
- [157] Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T.; Tregay, S. W., *J Am Chem Soc*, (1998) **120**, 5824.
- [158] Dolbier, W. R., Jr.; Dulcere, J. P.; Sellers, S. F.; Koroniak, H.; Shatkin, B. T.; Clark, T. L., *J. Org. Chem.*, (1982) **47**, 2298.

9 Anhang

9.1 Gefahrenmerkmale und Sicherheitsratschläge

Nachfolgend sind die wichtigsten verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel aufgeführt, die nach den Anhängen 2-4 der Richtlinie 67/548/EWG mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen versehen sind. Über die toxikologischen Eigenschaften der meisten im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien bzw. synthetisierten Verbindungen liegen keine Daten im Sinne des Chemikaliengesetzes vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen sind mit der für gefährliche Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Lösungsmittel	Gefahrensymbole	R-Sätze	S-Sätze
Aceton	Xi, F	11	9-16-26
Acetonitril	F, Xn	11-23/24/25	16-36/37
Dichlormethan	Xn	40	23-24/25-36/37
1,2-Dichlorethan	F, T	45-11-22- 36/37/38	53-45
N,N-Dimethylformamid	L	61-20/21-36	53-45
Diethylether	F ⁺ , Xn	12-19	9-16-29-33
Ethanol	F	11	7-16
Ethylacetat	Xi, F	11	16-26-33
n-Hexan	F, Xn, N	11-38-48/20-62- 65-67-51/53	(2-)9-16-29-33- 36/37-61-62
Methanol	F, T	11-23/25	7-16-36/37-45
Petroleumbenzin	F ⁺ , Xn, N	11-38-65-67- 51/53	9-16-29-33-61-62
Tetrahydrofuran	F, Xi	11-19-36/37	16-29-33
Trichloromethan (-d ₁)	Xn	22-38-40- 48/20/22	36/37
Trifluoressigsäure (-d ₁)	Xn, C	20-35-52/53	(1/2)-9-26-27-28-45- 61
Toluol	F, Xn	11-38-48/20-63- 65-67	(2-)36/37-62

Reagenzien	Gefahrensymbole	R-Sätze	S-Sätze
Acetylchlorid	F, C	11-14-34	(1/2-)9-16-26-45
Ammoniak, 25%	C, N	34-50	(1/2-)26-36/37/39-45-61
Benzylmalonsäure	Xi	36/37/38	26-36
Diazomethan	L	45	53-45
Diethylmalonsäure	Xi	36/37/38	26-36
Diethylmalonyldichlorid	C, Xi	34-36/37	23-26-27-36/37/39-45
Dimethylmalonsäure	Xi	36/37/38	26-36
Dimethylmalonyldichlorid	C	10-34	26-36/37/39-45
Ethylmalonsäure	Xi	36/37/38	26-36
Hydrazinhydrat	T, N	45-10-23/24/25-34-43-50/53	53-45-60-61
i-Propylmalonsäure	Xi	36/37/38	26-36
Kaliumcarbonat	Xn	36/37/38	22-26
Malonylchlorid	C	10-14-29-34	26-36/37/39-45
Methyliodid	T	21-23/25-37/38-40	(1/2-)36/37-38-45
Methylmalonsäure	Xi	36/37/38	26
Methylmalonyldichlorid		36/37/38	
Natriumhydroxid	C	45	(1/2-)26-36/37/39-45
n-Butylmalonsäure	Xi	36/37/38	26-37/39
Phenylmalonsäure	Xi	36/37/38	26-36
Salzsäure 25%	C	34-37	(1/2-)26-45
Schwefelsäure	C	35	(1/2-)26-30-45
Tetramethylsilane (TMS)	F	12	9-16-29-43,3
Thionylchlorid	C	14-20/22-29-35	(1/2-)26-36/37/39-45

9.2 Publikationsliste

- 1 **Lalaev, B. Yu.; Petina, O. A.; Kuz'mich, N. N.; Yakovlev, I. P.; Alekseeva, G. M.; Zakhs, V. E.** Potentiometric study on acid properties of some 4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones. Structure-biological activity relationship. *Russian Journal of General Chemistry* **76**(4), 645-648 (2006).
- 2 **Kuz'mich, N. N.; Lalaev, B. Yu.; Yakovlev, I. P.; Petina, O. A.; Strelkova, L. F.; Zakhs, V. E.** Synthesis of 2-aryl(hetaryl)-4H-1,3,4-oxadiazine-5,6-diones. *Russian Journal of General Chemistry* **77**(6), 1100-1103 (2007).
- 3 **O. Petina, D. Rehder, E.T.K. Haupt, A. Grego, I.A. Weinstock, A. Merca, H. Bögge, J. Szakacs, A. Müller.** Guests on Different Internal Capsule Sites Exchange with Each Other and with the Outside. *Angew. Chemie* **123**, 430-434 (2011); *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 410-414 (2011).
- 4 **C. Schäffer, A. M. Todea, H. Bögge, O. A. Petina, D. Rehder, E. T. K. Haupt, A. Müller.** Hydrophobic Interactions and Clustering in a Porous Capsule: Option to Remove Hydrophobic Materials from Water. *Chem. Eur. J.*, in press (2011)

9.3 Posterpräsentationen

- 1 **Petina, Olga A.; Lalaev, Boris Y.; Kuz'mich, Nikolay, N.; Yakovlev, Igor P.; Anan'eva, Elena P.; Arhipova, Maria V.** New 5,6-dihydro-4H-1,3,4-oxadiazin-5,6-diones as potential biological active substrates. *International Conference on Organic Chemistry "Organic chemistry since Butlerov and Beilstein until present"* in St. Petersburg (Russia) (26 – 29 June 2006)
- 2 **Petina, Olga A.; Haupt, Erhard T.K.; Müller, Achim.** Porous inorganic nanocapsules: NMR study of the internal dynamic behavior. *International Symposium and Summer School "Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Matter"* in St. Petersburg (Russia) (28 June – 02 July 2010)
- 3 **Petina, Olga A.; Haupt, Erhard T.K.; Merca, Alice; Müller, Achim.** Porous inorganic nanocapsules: NMR study of the internal dynamic behavior. *32nd Discussion Meeting and Joint Benelux/German MR Conference* in Münster (Germany) (20 – 23 September 2010)

9.4 Vorträge

- 1 **Petina, Olga A.** Synthesis and potentiometric study on acid properties of some 4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones. *Student Scientific Conference at St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy*, first place in Students' Research Work Competition (April 2005)
- 2 **Petina, Olga A.** Synthese und Forschung der Bioaktivität von Carbonsäurehydraziden und ihren Reaktionsprodukten mit Oxalylchlorid *Student Scientific Conference at St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy*, second place in Students' Research Work Competition (April 2006)
- 3 **Petina, Olga A.; Haupt, Erhard T.K.; Müller, Achim.** Porous inorganic nanocapsules: NMR study of the internal dynamic behavior. *International Symposium and Summer School "Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Matter"* in St. Petersburg (Russia) (28 June – 02 July 2010)

*Sie haben Augen mit meinen Wimpern,
Ihr Atem wärmt meine Hände.
Mein Leben steckt voll mit lieben Gesichtern,
Mit denen es von Tag zu Tag älter wird.
Ich spreche mit ihren Worten,
Bei ihnen schlägt mein Herz.
Wenn ich mit Füßen getreten wurde,
Sind wir uns so nah das ihnen das Blut in den Hals fließt*

*Unsere Freude versuche ich zu verdoppeln,
Unentdeckte Trauer verstecke ich tiefer,
Wenn mit ihnen etwas nicht in Ordnung ist,
Weine ich goldene Tränen.
Wir verzeihen uns im Voraus,
Wenn jemand etwas falsches sagt.
Für mich ist es schon eine Strafe,
Wenn ein Gespräch kränkend ist.*

*In meiner Ader ist ihre Kraft,
Die mit harten Fäusten schlägt.
Wenn mich die fremde Wut doch zu Boden warf,
Überwältigten Sie die Dummköpfe.
Niemand von uns ist verpflichtet,
Wir brauchen einander einfach,
Wir sind durch sanfte Liebe verbunden,
So ist es einfach*

Dolphin «Wir»

Curriculum Vitae

Olga Andreevna Petina

geb. 28.03.1984

in Murmansk

1991 - 1997	allgemeinbildende Schule №36 in Murmansk
1997 - 2001	Gymnasium № 2 in Murmansk. Abschluss mit Auszeichnung (Silberne Medaille)
2001 - 2006	Studium der Biotechnologie an der Sankt-Petersburger staatlichen chemisch-pharmazeutischen Akademie. Fakultät: Industrietechnologie der Arzneimittel.
Sommer 2005 (4 Wochen)	Betriebspraktikum beim Produktionskonzern „Sibbiopharm“, Novosibirsk
Winter 2006 (7 Wochen)	Diplompraktikum bei OOO „Samson-Med“, Sankt-Petersburg
09.2005 - 06.2006	Ausarbeitung und Verteidigung einer Diplomarbeit mit dem Thema: "Synthese und Forschung der Bioaktivität von Carbonsäurehydraziden und ihren Reaktionsprodukten mit Oxalylchlorid"
06.2006	Diplom-Ingenieurin mit Auszeichnung erlangt
05.2006 - 09.2006	Vertrieb in der Firma „Ecros Research&Manufacturing“, Sankt-Petersburg
10.2006 - 10.2008	Doktorantin am Lehrstuhl für organische Chemie der Sankt-Petersburger staatlichen chemisch-pharmazeutischen Akademie. Doktorvater Prof. Dr. I.P.Yakovlev
02.2007 - 06.2007 und 03. 2008 - 06. 2008	Assistentin am Lehrstuhl für organische Chemie der Sankt-Petersburger staatlichen chemisch-pharmazeutischen Akademie
10.2008 - 06.2011	Anfertigung einer Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. D. Geffken am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg
10.2008 - 06.2009 seit 10.2009	DAAD-Stipendiatin (Universität Hamburg) Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Hamburg, Institut für Anorganische und Angewandte Chemie

Eidesstattliche Versicherung über die selbständige Anfertigung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, Olga Petina, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig und ohne fremde Hilfe erstellt habe. Ich habe nur die angegebenen Hilfsmittel und aufgeführte Literatur benutzt und die daraus wörtlich bzw. inhaltlich zitierten Stellen als solche kenntlich gemacht.

Olga Petina

Hamburg, den 14.06.2011

Erklärung über Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass es sich um meinen ersten Promotionsversuch handelt.

Olga Petina

Hamburg, den 14.06.2011